

Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte I.

- Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
- Homocistinuria
- Acidemia glutárica tipo I
- Acidemia isovalérica
- Deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga

Clinical Effectiveness of Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism Using Mass Spectrometry

- Maple Syrup Urine Disease
- Homocystinuria
- Glutaric Aciduria Type I
- Isovaleric Acidaemia
- Long-chain 3-Hydroxyacyl CoA Dehydrogenase Deficiency

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte I.

- Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
- Homocistinuria
- Acidemia glutárica tipo I
- Acidemia isovalérica
- Deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga

Clinical Effectiveness of Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism Using Mass Spectrometry

- Maple Syrup Urine Disease
- Homocystinuria
- Glutaric Aciduria Type I
- Isovaleric Acidaemia
- Long-chain 3-Hydroxyacyl CoA Dehydrogenase Deficiency

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte I: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, homocistinuria, acidemia glutárica tipo I, acidemia isovalérica y deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga. – Margot Einöder Moreno, Gerardo Atienza Merino. – Santiago de Compostela: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t). Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013.

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

NIPO MSSSI: 680-14-061-5

Dep. Legal: C 840-2013

1. Tamizaje neonatal. 2. Errores congénitos del metabolismo. 3. Espectrometría de masas en tándem.

Dirección de avalia-t: Marisa López-García

Autoría: Margot Einöder Moreno, Gerardo Atienza Merino

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

Para citar este informe:

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

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

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

Declaración de intereses: los autores declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en su realización.

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

Edición: Abril 2013

Edita: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t. Consellería de Sanidad Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

NIPO MSSSI: 680-14-061-5

Dep. Legal: C 840-2013

Maquetación: Tórculo Artes Gráficas, S.A.

Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte I.

- Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
- Homocistinuria
- Acidemia glutárica tipo I
- Acidemia isovalérica
- Deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga

Clinical Effectiveness of Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism Using Mass Spectrometry

- Maple Syrup Urine Disease
- Homocystinuria
- Glutaric Aciduria Type I
- Isovaleric Acidemia
- Long-chain 3-Hydroxyacyl CoA Dehydrogenase Deficiency

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Índice

Lista de abreviaturas	9
Lista de tablas y figuras	13
Resumen	15
Summary	23
Justificación	31
1. Introducción	33
1.1 Generalidades sobre los programas de cribado neonatal	33
1.2. Programas de cribado neonatal en España	34
1.3. Aspectos éticos y legales del cribado neonatal	37
1.4. La espectrometría de masas en tándem	38
2. Objetivos	43
3. Metodología	45
3.1. Revisión de la literatura	45
3.2. Criterios de selección de los artículos	47
3.3. Extracción de datos, síntesis y clasificación de los estudios	47
4. Informes de evaluación del cribado neonatal de enfermedades metabólicas hereditarias	49
5. Evaluación económica del cribado neonatal de enfermedades metabólicas hereditarias	57
6. Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	63
6.1. Características de la enfermedad	63
6.2. Evaluación de diferentes programas de cribado de la enfermedad	72

7. Homocistinuria debida a deficiencia de cistationina β-sintasa	87
7.1. Características de la enfermedad	87
7.2. Evaluación de diferentes programas de cribado de la enfermedad	95
8. Acidemia glutárica tipo I	105
8.1. Características de la enfermedad	105
8.2. Evaluación de diferentes programas de cribado de la enfermedad	112
9. Acidemia isovalérica	125
9.1. Características de la enfermedad	125
9.2. Evaluación de diferentes programas de cribado de la enfermedad	132
10. Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga	145
10.1. Características de la enfermedad	145
10.2. Evaluación de diferentes programas de cribado de la enfermedad	153
11. Conclusiones finales	163
12. Bibliografía	173
13. Anexos	193
Anexo 1. Principios del cribado	193
Anexo 2. Criterios para la puesta en marcha de programas de cribado	195
Anexo 3. Recomendaciones sobre aspectos éticos	201
Anexo 4. Estrategias de búsqueda bibliográfica	205
Anexo 5. Niveles de evidencia de los estudios	221
Anexo 6. Tablas de evidencia	223
Anexo 7. Descripción de casos de MSUD.	241
Anexo 8. Descripción de casos de acidemia glutárica tipo I	245
Anexo 9. Descripción de casos de acidemia isovalérica	249
Anexo 10. Descripción de casos de déficit de LCHAD	251

Lista de abreviaturas

% FP: Porcentaje de Falsos Positivos

3-OH-GA: Ácido 3-Hidroxi-glutámico

ACMG: *American College of Medical Genetics*

Ala: Alanina

AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad

AVG: Años de vida ganados

B6: Vitamina B6 o Piridoxina

B12: Vitamina B12

BCAA: Aminoácidos de Cadena Ramificada

BCKDH: Deshidrogenasa de Cetoácidos de Cadena Ramificada

CG/MS : Cromatografía de Gases/Espectrometría de Masas

C0: Carnitina Libre

C2: Acetilcarnitina

C3: Propionilcarnitina

C4: Butirilcarnitina

C5: Isovalerilcarnitina

C5DC: Glutarilcarnitina

C8: Octanoilcarnitina

C14: Miristoilcarnitina

C14:1: Miristoleilcarnitina

C14OH: 3-Hidroxi-miristoilcarnitina

C14:1OH: 3-Hidroxi-miristoleilcarnitina

C16: Palmitoilcarnitina

C16:1: Palmitoleilcarnitina

C16OH: 3-Hidroxi-palmitoilcarnitina

C16:1OH: 3-Hidroxipalmitoleilcarnitina
C18: Octadecanoilcarnitina (estearoilcarnitina)
C18:1: Octadecenoilcarnitina (oleilcarnitina)
C18OH: 3-Hidroxi octadecanoilcarnitina
C18:1OH: 3-Hidroxi octadecenoilcarnitina
CBS: Cistationina β -sintasa
CC.AA.: Comunidades Autónomas
CFH: *Chinese Foundation of Health*
CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades
CISNS: Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
CPT: carnitin palmitoil transferasa
DARE: *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*
DB: Déficit de Biotinidasa
Déficit de 3-HMG-CoA liasa: Deficiencia de 3-Hidroxi-3-metilglutaril-CoA Liasa
Déficit de 3-MCC: déficit de 3-Metilcrotonil-CoA carboxilasa
Déficit de CPT I: Déficit de Carnitin-palmitoil-transferasa Tipo I
ECM: Errores Congénitos del Metabolismo
EE.UU.: Estados Unidos
ESI: Ionización por Electrospray
Esp.: Especificidad
FN: Falsos Negativos
FP: Falsos Positivos
GA: Ácido Glutámico
GA-I: Acidemia Glutámica tipo I
GALT: Galactosemia
GCDH: Glutaril-CoA Deshidrogenasa

HCY: Homocistinuria

Hcy: Homocisteína

HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución (*High-performance Liquid Chromatography*)

HSC: Hiperplasia Suprarrenal Congénita

HTA: *Health Technology Assessment*

Ile: Isoleucina

IME: Índice Médico Español

IVA: Acidemia Isovalérica

IVD: Isovaleril-CoA Deshidrogenasa

IVG: Isovalerilglicina

LCHAD: 3-hidroxi-acil-CoA Deshidrogenasa de Cadena Larga

LCHADD: Deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA Deshidrogenasa de Cadena Larga

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

Leu: Leucina

LeuIle: Leucina\Isoleucina\Aloisoleucina\Hidroxiprolina

LKAT: Tiolasa Cetoacil-CoA de Cadena Larga

MCAD: Acil-CoA Deshidrogenasa de Cadena Media

MCADD: Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media

MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

MeSH: *Medical Subject Headings*

Met: Metionina

MS/MS: Espectrometría de masas en tándem

MSUD: Enfermedad de la Orina con Olor a Jarabe de Arce

MTP: Enzima Trifuncional

NHSEED: *National Health Service Economic Evaluation Database*

NTUH: *National Taiwan University Hospital*

OMIM: *Online Mendelian Inheritance in Man*

Phe: Fenilalanina

PHG Foundation: *Genomics and Population Health*

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

SCADD: Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta

Sens.: Sensibilidad

SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

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

TDAH: Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad

TIP: *Taipei Institute of Pathology*

Tyr: Tirosina

UPLC-MS/MS: *Ultra performance Liquid Chromatography*

Val: Valina

VLCAD: Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga

VN: Verdaderos Negativos

VP: Verdaderos Positivos

VPN: Valor Predictivo Negativo

VPP: Valor Predictivo Positivo

Xleu: Leucina\Isoleucina\Aloisoleucina\Hidroxiprolina

Lista de tablas y figuras

Tablas

Tabla 1.	CC.AA. con programas de cribado de las patologías evaluadas	36
Tabla 2.	Criterios de inclusión y exclusión de estudios	47
Tabla 3.	Genética de los componentes del complejo enzimático BCKDH	64
Tabla 4.	MSUD: Edad de cribado y puntos de corte mediante MS/MS	69
Tabla 5.	MSUD: Número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento.	73
Tabla 6.	MSUD: Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de programas de cribado	75
Tabla 7.	MSUD: Número absoluto y porcentaje de falsos positivos.	76
Tabla 8.	MSUD: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (I).	82
Tabla 9.	MSUD: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (II).	85
Tabla 10.	HCY: Edad de cribado y puntos de corte mediante MS/MS.	92
Tabla 11.	HCY: Número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento.	95
Tabla 12.	HCY: Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de programas de cribado.	98
Tabla 13.	HCY: Número absoluto y porcentaje de falsos positivos.	99
Tabla 14.	HCY: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (I).	103
Tabla 15.	HCY: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (II).	104
Tabla 16.	GA-I: Edad de cribado y puntos de corte mediante MS/MS.	109
Tabla 17.	GA-I: Tratamiento de mantenimiento de pacientes.	110
Tabla 18.	GA-I: Número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento.	113
Tabla 19.	GA-I: Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de programas de cribado.	115
Tabla 20.	GA-I: Número absoluto y porcentaje de falsos positivos.	117
Tabla 21.	GA-I: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (I).	122

Tabla 22.	GA-I: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (II).....	123
Tabla 23.	IVA: Edad de cribado y puntos de corte mediante MS/MS.	129
Tabla 24.	IVA: Recomendaciones de tratamiento.....	131
Tabla 25.	IVA: Número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento.	133
Tabla 26.	IVA: Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de programas de cribado.....	135
Tabla 27.	IVA: Número absoluto y porcentaje de falsos positivos.	136
Tabla 28.	IVA: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (I).	142
Tabla 29.	IVA: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (II).....	144
Tabla 30.	LCHADD: Edad de cribado y puntos de corte mediante MS/MS.	150
Tabla 31.	LCHADD: Número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento.	154
Tabla 32.	LCHADD: Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de programas de cribado.	156
Tabla 33.	LCHADD: Número absoluto y porcentaje de falsos positivos.	157
Tabla 34.	LCHADD: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (I).....	160
Tabla 35.	LCHADD: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (II).	162

Figuras

Figura 1.	Diagrama de flujo de los estudios incluidos en la revisión.	46
-----------	--	----

Resumen

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

Objetivos. Evaluar la efectividad clínica del cribado neonatal de los siguientes errores congénitos del metabolismo: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, homocistinuria, acidemia glutárica tipo I, acidemia isovalérica y deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga.

Métodos. Revisión sistemática de la literatura en las principales bases de datos biomédicas (Medline, Embase, Cochrane Library Plus, HTA, DARE, NHSEED, *ISI Web of Science* e IME, entre otras). Para recuperar todas aquellas revisiones sistemáticas e informes de evaluación existentes sobre programas de cribado de errores congénitos del metabolismo, se realizó una actualización de la búsqueda bibliográfica del informe de avalia-t, desde el 1 de enero de 2006 hasta septiembre de 2012. Se realizaron también búsquedas específicas centradas en la historia natural, la epidemiología, la validez analítica y la utilidad clínica del cribado de cada patología evaluada, para lo que se actualizó el informe de la *PHG Foundation*, desde el 1 de enero de 2009 hasta septiembre de 2012. Tras la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes, se realizó una selección de estudios mediante una serie de criterios de inclusión/exclusión.

Resultados y discusión. Las búsquedas bibliográficas recuperaron 811 estudios, de los que finalmente se incluyeron 60, todos ellos de carácter observacional, fundamentalmente series de casos longitudinales o comparadas y estudios transversales sin grupo control, proporcionando sólo

en algunos casos evidencias directas, con elevado riesgo de sesgo al utilizar como comparación series históricas.

Los errores congénitos del metabolismo son patologías de gran complejidad etiológica, diagnóstica y pronóstica, generalmente de carácter crónico y progresivo y que frecuentemente presentan una elevada morbimortalidad y un alto grado de discapacidad. La prueba de cribado de estas cinco enfermedades consiste en la obtención y análisis de una muestra de sangre del talón (y en ocasiones también de orina). La obtención de la muestra es segura y sencilla, mientras que el proceso analítico es complejo y conlleva una previa puesta a punto de la técnica y el establecimiento de un protocolo de cribado: analitos que se van a utilizar, puntos de corte específicos para cada población y laboratorio y, en su caso, pruebas de segundo nivel. El protocolo de cribado condicionará la sensibilidad y especificidad de la prueba.

Enfermedad de jarabe de arce: su incidencia al nacimiento es muy variable, con una prevalencia estimada de 15,6 casos por 100 000 habitantes. En la forma clásica (75-80% de los casos), el periodo de latencia es corto y los síntomas y signos suelen aparecer en los primeros días de vida, con cetoacidosis, letargia, hipotonía que pueden llevar a la muerte. En la forma intermedia, los síntomas neurológicos progresivos de retraso psicomotor y del desarrollo comienzan entre los 5-6 meses y los 6-7 años de edad. En la forma intermitente, los pacientes tienen un crecimiento y desarrollo psicomotor normales durante la infancia, con crisis metabólicas a cualquier edad. En la forma sensible a la tiamina la presentación es similar a la forma intermedia, predominando el retraso psicomotor, con buena respuesta a la tiamina. En estas formas en las que la clínica comienza mucho más tarde, el programa de cribado podría alcanzar el beneficio esperado. La deficiencia de la subunidad E3 del complejo enzimático BCKDH es muy poco frecuente y los síntomas suelen comenzar hacia el segundo mes de vida, con deterioro neurológico progresivo. Sin tratamiento, la mortalidad en los neonatos que presentan la forma clásica de la enfermedad es elevada. El diagnóstico se realiza mediante análisis de aminoácidos en plasma y orina mediante diversas técnicas y de ácidos orgánicos en orina mediante CG/MS. La elevación de aloisoleucina plasmática es patognomónica. La confirmación se realiza mediante secuenciación de los genes que codifican las distintas subunidades del complejo enzimático BCKDH. El cribado de la enfermedad se realiza cuantificando con MS/MS los valores de leucina, isoleucina y valina. Es posible no detectar formas intermitentes de MSUD. El tratamiento consiste en una dieta exenta de aminoácidos ramificados con aporte de alimentos de bajo contenido proteico, como verduras, hortalizas y frutas. Se suele suplementar con tiamina y es importante la prevención y el manejo urgente de las descompensaciones

metabólicas. El pronóstico depende principalmente del tiempo de exposición a altas concentraciones de aminoácidos ramificados en sangre, especialmente leucina. La sensibilidad del cribado obtuvo elevados valores (excepto en tres estudios), mientras que en todos los casos la especificidad fue cercana al 100%. El VPP fue muy bajo (1,79%) e inferior al recomendado. Tanto la sensibilidad como el VPP dependen claramente del protocolo de cribado. Con el fin de disminuir el número de falsos positivos, algunos laboratorios están utilizando un método de cribado binario con LC-MS/MS, midiendo en la misma muestra de sangre, la leucina, isoleucina, aloisoleucina e hidroxiprolina. El pronóstico de la enfermedad depende principalmente del tiempo de exposición a altas concentraciones de aminoácidos ramificados en sangre, especialmente leucina. No se ha encontrado evidencia de que el cribado de MSUD reduzca la mortalidad. Hay evidencia directa de que en los pacientes sometidos a cribado neonatal, los niveles de leucina en el momento del diagnóstico son menores que cuando éste se realiza mediante la clínica. Ello lleva a que el tratamiento de detoxificación se pueda instaurar de forma precoz, previniendo la aparición de crisis de encefalopatía neonatal y mejorando los resultados clínicos de los pacientes, especialmente su desarrollo intelectual. Respecto al cumplimiento de los requisitos para su implantación en un programa de cribado, la MSUD no cumpliría el de tener un periodo de latencia detectable suficientemente largo en más del 80% de los casos, en aquellos programas en los que no se consigue obtener resultados del cribado antes del inicio de los síntomas. Tampoco cumpliría el criterio de disponer de una prueba de cribado válida, fiable y eficiente, ya que la sensibilidad en los diferentes estudios fue muy variable y el VPP en los programas de cribado evaluados fue muy bajo (1,79%), dependiendo claramente del protocolo utilizado. Un método de cribado que midiese leucina, isoleucina, aloisoleucina e hidroxiprolina en la misma muestra de sangre podría mejorar los resultados analíticos.

Homocistinuria: tiene una incidencia mundial de aproximadamente 1:250 000 recién nacidos, siendo ligeramente más baja en España, en donde la mutación más frecuente es la p.T191M. Existen dos fenotipos principales de la enfermedad, los pacientes sensibles a piridoxina o vitamina B6 y los no sensibles. La enfermedad dispone de un amplio periodo de latencia de la enfermedad y la clínica se hace evidente a los 2-3 años, con miopía, luxación de cristalino, osteoporosis, extremidades largas, alteraciones en el sistema vascular que pueden provocar tromboembolismos y afectación del sistema nervioso central con frecuente discapacidad intelectual. El diagnóstico se establece mediante la cuantificación de los niveles de homocisteína total en plasma en ausencia de suplemento de piridoxina durante 2 semanas. Asimismo, se puede observar un aumento de homocistina y de metionina en

plasma, y la homocistina es detectable en orina. El estudio molecular del gen CBS y la medición de la actividad enzimática de CBS también son confirmatorios. Su detección precoz permite iniciar el tratamiento que consiste en la restricción de metionina en la dieta y la administración de piridoxina, betaína, suplementos de ácido fólico y vitamina B12. En el cribado se cuantifican los niveles de metionina en sangre mediante MS/MS, y debido a que en pacientes sensibles a piridoxina los niveles de metionina en el momento del cribado no suelen estar lo suficientemente elevados, serían los no sensibles a la piridoxina los que más se beneficiarían de un programa de cribado. Los puntos de corte utilizados son muy variables. En algunos laboratorios se utilizan adicionalmente cocientes como Met/Phe o los valores de Leu/Ile. La especificidad y VPN de la prueba son cercanos al 100%. En los dos estudios en los que se pudo cuantificar la sensibilidad, fue del 50% y del 100%. El VPP del cribado fue muy bajo (0,80%) y el porcentaje de falsos positivos del 0,08%. Se ha descrito un método alternativo de cribado en dos pasos o binario, en el que se combina la medición de metionina mediante MS/MS seguida de la de homocisteína con LC-MS/MS en la misma muestra de sangre, con una sensibilidad y especificidad cercanas al 100% (cuantificando también la homocisteína). Sin tratamiento, el pronóstico de los pacientes con homocistinuria clásica es sombrío con progresiva morbilidad y mortalidad. El cribado neonatal de la enfermedad permite su diagnóstico temprano y que el tratamiento se pueda instaurar de forma precoz. Esto reduce los niveles de homocisteína en sangre y previene la discapacidad intelectual y la aparición de episodios tromboembólicos, primera causa de mortalidad en estos pacientes. La implantación del cribado de homocistinuria, a través de la cuantificación de la metionina, no cumpliría el requisito de disponer de una prueba de cribado válida, fiable y eficiente, ya que en pacientes sensibles a piridoxina, los niveles de metionina en el momento del cribado no estarían suficientemente elevados. Además, el VPP en los programas de cribado evaluados fue muy bajo (0,80%). Un método de cribado que midiese metionina mediante MS/MS seguido de homocisteína con LC-MS/MS en la misma muestra de sangre, podría mejorar los resultados analíticos.

Acidemia glutárica tipo I: tiene una incidencia mundial de 1:107 000 nacimientos, siendo la mutación más prevalente en Europa es la p.R402W. Entre la población española, la mutación más prevalente es la c.293A>T, seguido de las mutaciones p.R402W y p.V400M. La GA-I dispone de un amplio periodo de latencia de la enfermedad, ya que aunque la macrocefalia suele estar presente ya desde el nacimiento (74% de los casos), no se acompaña de ningún otro signo o síntoma. La forma más frecuente de presentación de la enfermedad es la de un episodio agudo de encefalopatía después de un episodio de estrés metabólico que habitualmente ocurre hacia los 9 meses

de edad (el 90% durante el primer o segundo año de vida). Las secuelas son daños bilaterales del cuerpo estriado con trastornos del movimiento (generalmente distonía). El tratamiento prematuro libre de lisina mantiene un crecimiento normal, complementado con L-carnitina y en ocasiones con riboflavina. El cribado se realiza cuantificando los niveles de C5DC en sangre mediante MS/MS, aunque algunos laboratorios cuantifican también proporciones de otras acilcarnitinas, como los cocientes de C5CD/C3, C5DC/C2, C5DC/C8, o C5DC/C16. La sensibilidad y especificidad de la prueba de cribado es cercana al 100%, aunque algunos casos de pacientes bajo excretadores podrían no ser detectados. El porcentaje de falsos positivos fue del 0,02% y el VPP del 3,27%. Un diagnóstico precoz de la enfermedad a través del cribado y la instauración de un tratamiento adecuado puede llevar a una modificación de la historia natural de la GA-I. El cribado reduce la mortalidad y la presentación de crisis de encefalopatía en comparación con niños no cribados, siendo éste el evento más relevante de cara al pronóstico de la enfermedad. Además, el cribado permite alcanzar un desarrollo motor adecuado (o de solo leve retraso), en contraposición a los pacientes no cribados que mayoritariamente desarrollan distonía, problemas de alimentación y otros trastornos graves del movimiento. La GA-I cumpliría todos los requisitos para su implantación en un programa de cribado.

Acidemia isovalérica: su incidencia mundial es de 1 caso por cada 114 000 nacimientos, aunque en España se han observado incidencias más altas, y la mutación más predominante es la c.932C>T (p.A282V). La presentación clínica más frecuente es la forma aguda neonatal, con acidosis y encefalopatía que pueden evolucionar hacia el coma y la muerte. La mitad de los casos sintomáticos se presentan en la primera semana de vida y hasta el 84% en la segunda semana, por lo que para que sean efectivos los beneficios del cribado los resultados deben obtenerse, a ser posible, antes de la primera semana de vida. Sin embargo, la forma crónica intermitente tiene un amplio periodo de latencia. La mortalidad es mayor si la crisis metabólica aparece antes de las cinco semanas de vida. El tratamiento consiste en dieta (restricción proteica y aporte de carnitina y glicina) y unas medidas específicas para la prevención y manejo de las descompensaciones metabólicas. Para el cribado de la enfermedad se utiliza la isovalericarnitina (C5), aunque algunos laboratorios calculan también otros cocientes, como el C5/C8, C5/C4, C5/C3, o C5/C2. Los valores de sensibilidad y especificidad obtenidos por diferentes programas de cribado de IVA son cercanos al 100%, aunque con un valor predictivo positivo muy bajo (0,82%). Además, el cribado podría favorecer la identificación de pacientes leves o sin enfermedad. No hay evidencia de que el cribado neonatal de la acidemia isovalérica disminuya la mortalidad temprana en los pacientes con formas agudas de la enfermedad. Sin

embargo, en la forma crónica intermitente, permitiría detectar la mayor parte de los casos antes de la aparición de síntomas. Existe evidencia indirecta de que la detección precoz de la enfermedad mejora el resultado neurocognitivo de estos pacientes. Respecto al cumplimiento de los requisitos para su implantación en un programa de cribado, la IVA no cumpliría el de tener un periodo de latencia detectable suficientemente largo en más del 80% de los casos, si no se puede asegurar que los resultados del cribado están disponibles antes de la primera semana de vida. Es difícil valorar la existencia de una prueba de cribado válida, fiable y eficiente, por la variedad de protocolos utilizados en los diferentes estudios, pero parece que la incorporación de otros análisis o cocientes podría mejorar el VPP de la prueba.

LCHADD: su incidencia es de 1 caso por cada 144 000 nacimientos. La mutación más frecuente es la c.1528G>C, que aparece en el 65-90% de los pacientes. La clínica consiste en descompensaciones metabólicas agudas, disfunción hepática, cardiomiopatía y síntomas crónicos inespecíficos. Puede observarse también rhabdomiolisis, retinitis pigmentaria progresiva y neuropatía periférica. Aunque la edad de aparición clínica más frecuente es entre las 6 semanas y los 6 meses, un pequeño grupo de pacientes (15%) presentan hipoglucemia en el primer mes de vida. El tratamiento consiste en evitar el ayuno proporcionando una alimentación regular con aporte de carbohidratos, restricción de los ácidos grasos de cadena larga y suplementación con otros de cadena media, a fin de prevenir la aparición de crisis metabólicas. El tratamiento temprano es efectivo en la prevención de episodios de hipoglucemia, de muerte súbita y podría prevenir la aparición de cardiomiopatía y retrasar la progresión de la retinopatía y la polineuropatía. El cribado se basa en el análisis de los niveles de C16-OH-acilcarnitina. También se determinan otras hidroxiacilcarnitinas de cadena larga, como la 3-hidroxi-palmitoilcarnitina (C16OH) y la 3-hidroxi-octadecanoilcarnitina (C18OH). La sensibilidad y especificidad de la prueba de cribado es cercana al 100%, con un VPP del 16%. Sin embargo el cribado debe realizarse en una ventana de tiempo estrecha, antes de las 72 horas de vida, porque el perfil de acilcarnitinas puede ser normal en condiciones anabólicas a partir de ese momento. El cribado de LCHADD permite un diagnóstico temprano de la enfermedad y la instauración de un tratamiento precoz, que podría ser efectivo para prevenir la aparición de cardiomiopatía, de episodios de hipoglucemia y de muerte súbita y retrasar la progresión de la retinopatía y la polineuropatía, mejorando de esta manera los resultados a largo plazo. La LCHADD cumpliría todos los requisitos para su implantación en un programa de cribado.

En la actualidad no hay implementadas medidas de prevención primaria de estas cinco enfermedades. Al ser todas ellas de tipo autosómico recesivo, una

posible medida sería detectar portadores en comunidades de alto riesgo, si bien las que se conocen son muy minoritarias. Otra medida sería el seguimiento de familiares de personas afectas de la enfermedad y el facilitarles consejo genético.

El balance entre el beneficio y el daño de un programa de cribado es difícil de establecer. Por una parte están los beneficios directos sobre los recién nacidos detectados, y verdaderos positivos, en los que la detección presintomática pueda reducir la morbimortalidad y las posibles discapacidades asociadas a esas enfermedades, consiguiendo mejorar con ello su pronóstico vital. Dada la baja prevalencia de las enfermedades que estamos evaluando, el número de recién nacidos beneficiados sería muy pequeño. Por otro lado, la evidencia sobre los beneficios es de baja calidad y a veces sólo se dispone de evidencia indirecta. Otra cuestión es que no se dispone de información sobre los resultados de la detección precoz a largo plazo, al no disponer de estudios de suficiente tiempo de seguimiento. Otros beneficios a valorar serían los familiares o sociales, aunque existe un consenso importante sobre los programas de cribado en el sentido de que su justificación debe basarse únicamente en el beneficio directo sobre el recién nacido. Por otra parte, los daños derivados de un programa de cribado se concentran en los falsos positivos de las pruebas, que generan ansiedad y preocupación en los padres mientras no se obtienen los resultados definitivos, y que pueden persistir incluso aunque no se confirme la enfermedad, y sobre todo, el posible sobrediagnóstico y sobretatamiento derivados de la detección de las formas leves o asintomáticas de la patología cribada. Estas posibilidades de producir daño afectan a un número muy elevado de recién nacidos y sus familias.

Conclusiones

- La evidencia sobre la efectividad de los programas de cribado de los errores congénitos del metabolismo evaluados en esta revisión es de baja calidad y se basa en estudios de carácter observacional, fundamentalmente series de casos longitudinales o comparadas y estudios transversales sin grupo control, proporcionando sólo en algunos casos evidencias directas.
- Dos errores congénitos del metabolismo, la GA-I y la LCHADD, cumplirían todos los requisitos para su implantación en programas de cribado. En dos casos, MSUD e IVA, no se cumpliría el requisito de disponer de un periodo de latencia detectable suficientemente largo, si no se puede asegurar la obtención de resultados del cribado antes del inicio de los síntomas. En tres patologías no es posible

afirmar la existencia de una prueba de cribado válida, fiable y eficiente, debido a una sensibilidad baja (en el caso de la homocistinuria utilizando los niveles de metionina) o heterogénea (en el caso de la MSUD) o por la diversidad de protocolos de cribado utilizados (IVA). En los tres casos, la VPP de las pruebas de cribado comúnmente utilizadas fue muy bajo.

- Antes de la puesta en marcha de un programa de cribado es necesario el establecimiento de un adecuado protocolo que maximice la sensibilidad y especificidad de la prueba: analitos que se van a utilizar, puntos de corte específicos para cada población y laboratorio y, en su caso, pruebas de segundo nivel.
- Por último, es necesario el establecimiento de unos sistemas de información basados en resultados pertinentes, relevantes y fiables que permitan evaluar si las actividades o procesos desarrollados dentro de un programa de cribado se ajustan a las necesidades de salud, tanto desde la perspectiva de la población como del sistema sanitario. Esta información servirá de ayuda para la medición de la consecución de objetivos, el establecimiento de prioridades y para la toma de decisiones.

Summary

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

Objectives. To assess the clinical effectiveness of newborn screening of the following congenital errors of metabolism: maple syrup urine disease; homocystinuria; glutaric aciduria type I; isovaleric aciduria; and long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase deficiency.

Methods. Systematic literature review of the principal biomedical databases (Medline, Embase, Cochrane Library Plus, Health Technology Assessment, Database of Abstracts of Reviews of Effects, National Health Service Economic Evaluation Database, ISI Web of Science and *Índice Médico Español*, among others). To retrieve all existing systematic reviews and assessment reports on congenital errors of metabolism screening programmes, we updated the bibliographic search of the avaluation report from 1 January 2006 to September 2012. We also conducted specific searches targeting the natural history, epidemiology, analytical validity and clinical utility of the screening of each disease assessed, in order to update the PHG Foundation report from 1 January 2009 to September 2012. After perusal of the abstracts of the resulting papers, studies were selected on the basis of a series of inclusion/exclusion criteria.

Results and discussion. The bibliographic searches retrieved 811 studies, 60 of which were included. These were all observational, fundamentally longitudinal or compared cases series and cross-sectional studies with no control group, which furnished direct evidence in some cases only, with a high risk of bias due to the use of historical series for comparison purposes.

Congenital errors of metabolism are diseases of great aetiological, diagnostic and prognostic complexity, which are generally of a chronic and progressive nature and often present with an elevated morbidity-mortality and a high degree of disability. The screening test of these five diseases consists of the collection and analysis of a heel blood sample (and, sometimes, also of urine). Whereas obtaining the sample is safe and simple, the analytical process is complex and entails the previous fine tuning of the technique and the establishment of a screening protocol defining the analytes to be used, specific cut-off points for each population and laboratory and, where applicable, second-tier tests. The screening protocol will determine the test's sensitivity and specificity.

Maple syrup urine disease (MSUD). Incidence at birth is very variable, with an estimated prevalence of 15.6 cases per 100,000 population. Classical form (75%-80% of cases) has a short latency period and symptoms and signs tend to appear in the first days of life, with ketoacidosis, lethargy and hypotonia, which can lead to death. In the intermediate form, progressive neurological symptoms of psychomotor retardation and development commence between 5-6 months and 6-7 years of age. In the intermittent form, patients experience normal psychomotor growth and development during childhood, with metabolic crises at any age. In the thiamine-responsive form, presentation is similar to that of the intermediate form, with psychomotor retardation predominating and good response to thiamine. In these forms in which the clinical disease begins much later, the screening programme could achieve the expected benefit. Subunit E3 deficiency in the branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase (BCKDH) enzymatic complex is very infrequent, and symptom onset tends to take place around the second month of life, with progressive neurological deterioration. Without treatment, mortality in newborns who present with the classic form of the disease is high. Diagnosis is made by analysis of amino acids in plasma and urine using different techniques and of organic acids in urine using gas chromatography-mass spectrometry. Plasma alloisoleucine elevation is pathognomonic. Confirmation is made by sequencing the genes that code for the various subunits of the BCKDH enzymatic complex. Disease screening is performed by quantifying leucine, isoleucine and valine values with tandem mass spectrometry (MS/MS). Intermittent forms of MSUD may not be detected. Treatment consists of dietary restriction of branched-chain amino acids and supplementation with low-protein-content foods, such as greens, vegetables and fruit. Thiamine supplements are usually given and stress is laid on the prevention and urgent management of metabolic decompensations. Sensitivity showed elevated values (except in three studies), while specificity was close on 100% in all cases. The PPV was very low (1.79%) and lower than recommended. Both sensitivity and PPV clearly depend on

the screening protocol. In order to reduce the number of false positives, some laboratories are using a binary liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS) screening method to measure leucine, isoleucine, alloisoleucine and hydroxyproline in a single blood sample. Disease prognosis depends principally on the time of exposure to high concentrations of branched-chain amino acids particularly leucine, in blood. No evidence has been found to indicate that MSUD screening reduces mortality. There is direct evidence to show that, among patients who undergo newborn screening, leucine levels at the time of diagnosis are lower than when diagnosis is based on clinical symptoms. This means that detoxification treatment can be introduced early, thus preventing the appearance of neonatal encephalopathy crisis and improving patients' clinical outcomes, and their intellectual development in particular. With respect to fulfilment of the requirements for the disease's implementation in a screening programme, MSUD would not comply with the need to have a sufficiently long detectable latency period in over 80% of cases, in programmes in which screening results are not obtainable prior to symptom onset. Similarly, it would not fulfil the criterion of having a valid, reliable and efficient screening test, since sensitivity in the different studies was very variable and the PPV of the screening programmes assessed was very low (1.79%), depending clearly on the protocol used. A screening method that measured leucine, isoleucine, alloisoleucine and hydroxyproline in a single blood sample could improve the analytical results.

Homocystinuria. This has a world-wide incidence of approximately 1:250 000 newborns, and is slightly lower in Spain where the most frequent mutation is p.T191M. There are two main disease phenotypes, pyridoxine-sensitive or pyridoxine -insensitive cases. The disease has a long disease latency period and the clinical disease becomes evident at 2-3 years, with myopia, lens dislocation, osteoporosis, long limbs, vascular system disorders which can cause thromboembolisms and involvement of the central nervous system with frequent intellectual disability. The diagnosis is made by quantification of total plasma homocysteine levels in the absence of pyridoxine supplement for 2 weeks. Similarly, an increase in plasma homocysteine and methionine is observable, and homocystine is detectable in urine. The molecular study of the CBS gene and measurement of CBS enzyme activity are also confirmatory. Early detection allows for initiation of the treatment, which consists of dietary restriction of methionine and administration of pyridoxine, betaine, folic acid and vitamin B12 supplements. In screening, blood methionine levels are quantified by MS/MS and, because methionine levels are not usually sufficiently elevated in pyridoxine-sensitive patients at the date of screening, it is the pyridoxine-insensitive patients that would benefit most from a screening programme. The cut-off points used are very

variable. In some laboratories, ratios such as Met/Phe or the Leu/Ile values are additionally used. The test's specificity and NPV are close on 100%. In the two studies in which sensitivity could be quantified, this was 50% and 100%. The PPV of screening was very low (0.80%) and the percentage of false positives was 0.08%. An alternative two-step or binary screening method has been described, in which measurement of methionine by MS/MS is followed by measurement of homocysteine with LC-MS/MS in the same blood sample, with a sensitivity and specificity of almost 100% (with homocysteine also being quantified). Without treatment, the prognosis of patients with classical homocystinuria is bleak, with progressive morbidity and mortality. Newborn disease screening enables early diagnosis and early introduction of the treatment. This in turn reduces blood homocysteine levels and prevents intellectual disability and the appearance of thromboembolic episodes, the leading cause of mortality in such patients. Screening of homocystinuria, through quantification of methionine, would not meet the requirement for its implementation, i.e., the need for a valid, reliable and efficient screening test, since in pyridoxine-sensitive patients, methionine levels would not be sufficiently elevated at the date of screening. In addition, the PPV of the screening programmes assessed was very low (0.80%). A screening method that measured methionine with MS/MS and then homocysteine with LC-MS/MS in the same blood sample, could improve the analytical results.

Glutaric aciduria type I (GA-I). GA-I has a world-wide incidence of 1: 107 000 births, with the most prevalent mutation in Europe being p.R402W. In the Spanish population, the most prevalent mutation is c.293A>T, followed by mutations p.R402W and p.V400M. MSUD has an extensive disease latency period because, even though macrocephaly is usually already present from birth (74% of cases), it is not accompanied by any other sign or symptom. The most frequent form of disease presentation is an acute episode of encephalopathy after an episode of metabolic stress, which generally occurs at around 9 months of age (90% during the first or second year of life). The sequelae are bilateral striatal lesions with movement disorders (generally dystonia). Normal growth is maintained by early lysine-free treatment, supplemented with L-carnitine and, sometimes, with riboflavin. Screening is performed by quantifying blood glutarylcarnitine (C5DC) levels by MS/MS, though some laboratories also quantify proportions of other acylcarnitines, such as C5CD/C3, C5DC/C2, C5DC/C8 or C5DC/C16 ratios. Although the test's sensitivity and specificity are close on 100%, some patients with low-excretor variant may go undetected. The percentage of false positives was 0.02% and the PPV was 3.27%. Early diagnosis of the disease through screening and the introduction of a suitable treatment

can lead to a modification of the natural history of GA-I. As compared to unscreened children, screening reduces mortality and the presentation of the encephalopathy crisis, with this being the most relevant event regarding the prognosis of the disease. Moreover, screening enables the attainment of adequate motor development (or only a slight delay), in contrast to unscreened patients, the majority of whom develop dystonia, as well as eating and other severe movement disorders. GA-I would fulfil all the requirements for its implementation in a screening programme.

Isovaleric aciduria (IVA). IVA's world-wide incidence is 1 case per 114,000 births, though higher incidences have been reported in Spain, and where the most predominant mutation is c.932C>T (p.A282V). The most frequent clinical presentation is the acute neonatal form, with acidosis and encephalopathy which can progress to coma and death. Half of all symptomatic cases manifest in the first week of life and up to 84% in the second week of life, so that for the benefits of screening to be effective the results must, if possible, be obtained before the first week of life. Nevertheless, the intermittent chronic form has a lengthy latency period. Mortality is higher if the metabolic crisis appears before the fifth week of life. Treatment consists of diet (protein restriction and supplementation with carnitine and glycine) and specific measures aimed at preventing and managing metabolic decompensations. Isovalerylcarnitine (C5) is used for disease screening but some laboratories also calculate other ratios, such as C5/C8, C5/C4, C5/C3 or C5/C2. The sensitivity and specificity values obtained by different IVA screening programmes are close on 100%, albeit with a very low positive predictive value (0.82%). In addition, screening could favour the identification of mild or disease-free patients. There is no evidence to show that newborn isovaleric aciduria screening reduces early mortality in patients with acute forms of the disease. In the chronic intermittent form, however, it would enable most of the cases to be detected prior to symptom onset. There is indirect evidence to indicate that early detection of the disease improves the neurocognitive outcome of these patients. With respect to fulfilment of the requirements for the disease's implementation in a screening programme, IVA would not meet the need to have a sufficiently long detectable latency period in over 80% of cases, unless the availability of the screening results before the first week of life could be ensured. Although the variety of protocols used in the various studies makes it difficult to assess the existence of a valid, reliable and efficient screening test, it would nonetheless seem that the inclusion of other analytes or ratios could improve the test's PPV.

Long-chain 3-Hydroxyacyl CoA Dehydrogenase Deficiency (LCHADD). The incidence of LCHADD is 1 case per 144,000 births. The most

frequent mutation is c.1528G>C, which appears in 65%-90% of patients. The clinical profile is characterised by acute metabolic decompensations, liver dysfunction, heart disease and non-specific chronic symptoms. Rhabdomyolysis, progressive retinitis pigmentosa and peripheral neuropathy can also be observed. Although the most common age of clinical appearance is from 6 weeks to 6 months, a small group of patients (15%) presents with hypoglucaemia in the first month of life. Treatment consists of preventing fasting by ensuring regular feeding, with intake of carbohydrates, restriction of long-chain fatty acids and supplementation with other medium-chain fatty acids, in order to prevent the appearance of metabolic crises. Early treatment is effective in preventing episodes of hypoglucaemia and sudden infant death, and could prevent the appearance of heart disease and delay the progression of retinopathy and polyneuropathy. Screening is based on the analysis of C16-OH-acylcarnitine levels. Other long-chain hydroxyacylcarnitines, such as 3-hydroxypalmitoylcarnitine (C16OH) and 3-hydroxyoctadecanoylcarnitine (C18OH), are also determined. The screening test's sensitivity and specificity are close on 100%, with a PPV of 16%. Screening must, however, be conducted within a narrow time window, prior to 72 hours of life, because from this point onwards the acylcarnitine profile may be normal in anabolic conditions. LCHADD screening allows for early diagnosis of the disease and the introduction of early treatment, which could be effective in preventing the appearance of heart disease, episodes of hypoglucaemia and sudden infant death and delaying the progression of retinopathy and polyneuropathy, and so enhance long-term outcomes. LCHADD would meet all the requirements for being implemented in a screening programme.

Currently, no primary prevention measures have been implemented for these five diseases. Since all are autosomal recessive in nature, one possible measure would be to detect carriers in high-risk communities, though those that are known are very much in the minority. Another measure to be implemented would provide for the follow-up and genetic counselling of relatives of persons affected by the disease.

The balance between benefit and harm of any screening programme is difficult to ascertain. On the one hand, there are the direct benefits for newborns detected and true positives, among whom presymptomatic detection may reduce morbidity-mortality and possible disease-related disabilities, and so succeed in improving their vital prognosis. In view of the low prevalence of the diseases being assessed here, the number of newborns benefited would be very small. On the other hand, evidence as to benefits is of low quality and in some instances only indirect evidence is available. Furthermore, the lack of studies with a sufficiently long follow-up period means that there is no information on the long-term results of early detection. Other benefits to be

assessed would be familial or social, though there is widespread agreement about screening programmes, in the sense that their justification should be based solely on the direct benefit for the newborn. On the other hand, harms from a screening programme tend to be concentrated in the false positives yielded by the tests, inasmuch as these generate anxiety and concern among parents which can last until definitive results are forthcoming and which may persist even though the disease is not confirmed and, in particular, in possible overdiagnosis and overtreatment deriving from detection of mild or asymptomatic forms of the disease being screened. These possibilities of causing harm affect a very high number of newborns and their families.

Conclusions:

- Evidence as to the effectiveness of the screening programmes of congenital errors of metabolism assessed in this review was of low quality and was based on observational studies, fundamentally longitudinal or compared case series and cross-sectional studies with no control group, which furnished direct evidence in some cases only.
- Two congenital errors of metabolism, GA-I and LCHADD, would fulfil all the requisites for implementation in screening programmes. In two cases, MSUD and IVA, the requirement of having a sufficiently long detectable latency period would not be met, unless the availability of the screening results before symptom onset could be ensured. In three diseases, no valid, reliable and efficient screening test can be claimed to exist, due to low sensitivity (using methionine levels in the case of homocystinuria) or irregular sensitivity (in the case of MSUD) or the diversity of screening protocols used (IVA). In all three cases, the PPV of the commonly used screening tests was very low.
- Before any screening programme can be implemented, an appropriate protocol that maximises the test's sensitivity and specificity must be drawn up, defining the analytes to be used, specific cut-off points for each population and laboratory, and, where applicable, second-tier tests.
- Lastly, information systems must be set up, based on pertinent, relevant and reliable results that make it possible to assess whether the activities or processes developed within a screening programme are tailored to health needs, both from the standpoint of the population and from that of the health-care system. Such information will be of aid when it comes to measuring attainment of goals, setting priorities and making decisions.

Justificación

La existencia de una amplia variabilidad en los programas de cribado neonatal que se realizan en las Comunidades Autónomas españolas ha hecho que el Ministerio de Sanidad considere prioritario avanzar hacia su homogeneización. Para ello, un primer paso es disponer de información que apoye la toma de decisiones en el Sistema Nacional de Salud.

En los últimos años se han publicado diferentes informes, tanto de expertos como de instituciones internacionales, en los que se recomienda avanzar hacia la expansión del cribado neonatal de metabolopatías (o enfermedades congénitas del metabolismo). Hasta el momento, el más relevante es el titulado “*Expanded newborn screening: a review of the evidence*”, elaborado por la *Foundation for Genomics and Population Health (PHG Foundation)* (1) y avalado por el *National Institute of Health Research* de Reino Unido. Este informe realiza una evaluación de la posible ampliación del cribado neonatal de metabolopatías en el Reino Unido a cinco nuevas patologías, seleccionadas por un grupo de expertos y por el *UK National Screening Committee*: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, homocistinuria, acidemias glutárica tipo I e isovalérica y déficit de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga. El estudio recomienda la ampliación del programa de cribado a estas patologías, no sin antes realizar un proyecto piloto de un año de duración (julio 2012- julio 2013) que evalúe su efectividad y factibilidad.

Por otra parte, diferentes textos han recogido con gran concordancia los criterios necesarios para orientar las decisiones sobre los programas de cribado. Así, en diciembre de 2010, la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó el “Documento Marco sobre Cribado Poblacional”(2), elaborado por la Ponencia de Cribado Poblacional y en el que estuvieron representadas todas las comunidades autónomas (CC.AA.). La documentación nacional e internacional existente, la aportación de las CC.AA. y los criterios asumidos por las principales instituciones de coordinación de cribados poblacionales, sirvieron para la elaboración de una serie de requisitos clave para la implantación de estos programas en España.

El presente informe de evaluación surge a petición de la Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología, perteneciente a la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, y tiene por objetivo analizar la evidencia existente acerca de la efectividad del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo (ECM). Dado el importante número a considerar,

se ha hecho una priorización de los mismos, evaluándose en primer lugar las cinco entidades abordadas por el Reino Unido y, posteriormente, aquellas otras consideradas para abordar en una segunda fase en cuanto a su cribado.

El documento se estructura en una introducción, en la que se abordan una serie de aspectos sobre el cribado neonatal (generalidades, programas existentes en España, aspectos éticos y legales) y la espectrometría de masas en tándem. Tras los objetivos y la metodología, se describen los principales informes de evaluación de cribado neonatal de enfermedades metabólicas realizados en los últimos años en el mundo y aquellos centrados en la evaluación económica de los mismos.

A continuación se describen las cinco enfermedades abordadas en este informe (enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, homocistinuria, acidemias glutárica tipo I e isovalérica y deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga), comenzando por las características de la enfermedad (genética y bioquímica, prevalencia e incidencia al nacimiento, historia natural y características clínicas, mortalidad y morbilidad, diagnóstico y cribado, y tratamiento y pronóstico) y siguiendo por la evaluación de diferentes programas de cribado de la enfermedad.

Por último, y como conclusiones finales, se contestan los 18 criterios que figuran en el “Documento Marco sobre Cribado Poblacional” para la toma de decisiones estratégicas a la hora de implantación de programas de cribado poblacional.

1. Introducción

1.1. Generalidades sobre los programas de cribado neonatal

Se definen como la aplicación universal para la población de recién nacidos de determinados procedimientos analíticos, con el objeto de identificar aquellos neonatos con mayor riesgo de padecer una determinada enfermedad. Una prueba de cribado no es una prueba diagnóstica, siendo necesario realizar un diagnóstico diferencial que confirme o descarte la presencia de la enfermedad (pruebas de confirmación diagnóstica) (3).

Los programas de cribado neonatal son una estrategia de prevención secundaria en la que se pretende interrumpir la progresión de la enfermedad mediante un tratamiento precoz en la etapa presintomática y con ello mejorar su pronóstico (4). Wilson y Jungner (3) fueron los primeros en desarrollar una serie de principios para la puesta en marcha de un programa de cribado (anexo 1). Estos criterios siguen vigentes en la actualidad, aunque el *National Screening Committee* del Reino Unido (5) añadió otros nuevos acerca de la viabilidad, efectividad e idoneidad de los programas de cribado. En esta ampliación se introdujo también el concepto de cribado genético y las consecuencias de la incorporación de pruebas de detección de mutaciones genéticas, como la imposibilidad de detectar todas las mutaciones asociadas a una enfermedad, el significado del hallazgo de ciertas mutaciones, la repercusión psicológica sobre las personas y sus familias, así como la aceptación del programa por parte de los sujetos potencialmente portadores de una determinada mutación (anexo 2). Por último, en diciembre de 2010 se publicó en España el “Documento Marco sobre Cribado Poblacional” (2), elaborado por el Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública del Ministerio de Sanidad (anexo 2).

Antes de la implantación de un programa de cribado neonatal habría que evaluar su eficacia, factibilidad y coste-efectividad, la prueba de cribado y las pruebas de confirmación diagnóstica, los protocolos de manejo de la enfermedad y el sistema de evaluación del programa. El programa debe garantizar, además, la atención adecuada en todas las fases del cribado.

Hay que tener en cuenta que los beneficios del cribado solo se van a producir en una pequeña proporción de recién nacidos en los que se va a detectar la enfermedad en la fase asintomática, mientras que los neonatos sanos no obtienen ningún beneficio. Además, el cribado lleva

asociados efectos negativos que pueden afectar tanto a las personas sanas como a las que presentan la enfermedad. Estos efectos adversos pueden deberse al procedimiento de extracción de sangre del talón (molestias, dolor, infección) o al resultado de la prueba de cribado (efectos adversos asociados a un resultado falso negativo o a un resultado falso positivo, el sobre-diagnóstico o el sobretratamiento), ya que las pruebas de cribado no son pruebas diagnósticas. Es por ello importante procurar minimizar los efectos negativos de un programa de cribado, incluidos los aspectos psicosociales, biológicos y económicos, para que la relación entre beneficios y daños sea la adecuada.

1.2. Programas de cribado neonatal en España

1.2.1. Antecedentes

En 2006, por mandato del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS), se constituyó un grupo formado por responsables de los programas de cribado neonatal de cada Comunidad Autónoma y de la Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad, con el objetivo de proceder a un análisis de la situación de las actividades de cribado neonatal y de realizar propuestas de mejora y optimización.

El trabajo realizado puso en claro las desigualdades existentes en materia de cribado neonatal entre las diferentes CC.AA., proponiéndose la creación de un Grupo de Trabajo dentro de la Comisión de Salud Pública del CISNS quien, en diciembre de 2010, aprobó el “Documento Marco sobre Cribado Poblacional” (2). Este documento fue elaborado por la Ponencia de Cribado Poblacional, con representación de todas las CC.AA. y ciudades autónomas. El objetivo fue establecer unos criterios que pudiesen servir de guía a los sistemas de salud de las Comunidades Autónomas para la toma de decisiones estratégicas sobre programas de cribado neonatales, así como para establecer los requisitos clave para la implantación de estos programas. Estos criterios están en sintonía con los aceptados a nivel internacional y por diferentes instituciones y sistemas sanitarios de nuestro entorno, y fueron consensuados con todas las comunidades autónomas (anexo 2).

1.2.2. Programas de cribado neonatal

En España se llevan a cabo diferentes tipos de programas de cribado neonatal, entre los que se encuentran los de hipoacusia neonatal, hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, fibrosis quística, deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD), anemia falciforme, de otras hemoglobinopatías y de otros errores congénitos del metabolismo.

El cribado neonatal de las enfermedades endocrinometabólicas es uno de los cribados poblacionales en los que existe más heterogeneidad en el Sistema Nacional de Salud. Si bien todas las CC.AA. y el INGESA (Instituto Nacional de Gestión Sanitaria que se ocupa de las prestaciones sanitarias en el ámbito territorial de las Ciudades de Ceuta y Melilla) tienen programas de cribado para hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria, la implantación del resto de patologías es muy variada:

- Cribado de hipoacusia neonatal, hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria: se realiza en todas las CC.AA. y en las dos ciudades autónomas.
- Cribado de fibrosis quística: se realiza en 14 CC.AA. y en INGESA.
- Cribado del déficit de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD): se realiza en 9 CC.AA. y en INGESA.
- Cribado de anemia falciforme: se realiza en 4 CC.AA. (Extremadura, Madrid, Euskadi y Comunidad Valenciana).
- Cribado de otros errores congénitos del metabolismo: se especifica en el siguiente apartado.

1.2.3. Cribado neonatal de otros errores congénitos del metabolismo

Los errores congénitos del metabolismo son considerados enfermedades raras, definidas como aquellas con una prevalencia por debajo de 5 casos por cada 10 000 personas (6). Sin embargo, EE.UU. utiliza la cifra global de 200 000 casos en todo el país y otros países, como Japón, tienen una definición más restrictiva con menos de 4 casos por 10 000 habitantes (7). El número de enfermedades raras existente es difícil de precisar y podría oscilar entre las 6000 y 8000. Aunque de forma aislada son enfermedades poco frecuentes, en su conjunto afectan a un 5-7% de la población de los países desarrollados, lo que en el caso de España supone más de 2 millones y medio de personas afectadas (8).

La clínica de las enfermedades raras es muy heterogénea, aunque en su conjunto comparten una serie de características comunes (8):

- Suelen ser enfermedades hereditarias de inicio habitualmente en la edad pediátrica.
- Tienen carácter crónico y, muchas veces, progresivo.
- Frecuentemente presentan una elevada morbimortalidad y alto grado de discapacidad.
- Son de gran complejidad etiológica, diagnóstica y pronóstica.
- Precisan un manejo y seguimiento multidisciplinar.

Dentro de este epígrafe se encuentran los programas de detección precoz de hiperplasia suprarrenal congénita, alteraciones en el metabolismo y transporte de los aminoácidos, alteraciones en el metabolismo de los ácidos grasos y de ácidos orgánicos, galactosemia y deficiencia de biotinidasa.

Con respecto a las cinco patologías contempladas en esta revisión, en la tabla 1 se especifican aquellas CC.AA. y ciudades autónomas que han informado de su inclusión en los programas de cribado.

Tabla 1. CC.AA. con programas de cribado de las patologías evaluadas.

	MSUD	HCY	GA-I	IVA	LCHADD
Andalucía	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Aragón	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Cantabria	Sí	No	No	No	No
Cataluña	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Extremadura	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Galicia	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
La Rioja	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Madrid	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Murcia	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
País Vasco	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
INGESA	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Fuente: S.G. Promoción de la Salud y Epidemiología. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. GA-I: acidemia glutárica tipo I; HCY: homocistinuria; INGESA: Instituto de Gestión Sanitaria; IVA: acidemia isovalérica; LCHADD: deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga; MSUD: enfermedad de jarabe de arce.

1.3. Aspectos éticos y legales del cribado neonatal

Los programas de cribado neonatal tienen como objetivo la identificación presintomática y el tratamiento precoz de trastornos congénitos tratables, para reducir la morbimortalidad y las posibles discapacidades asociadas a esas enfermedades. Muchos de estos trastornos no se manifiestan clínicamente en el momento del nacimiento, pero, si no son diagnosticados y tratados, pueden tener consecuencias clínicas graves y pueden llegar a ser mortales. Es fundamental identificar estos trastornos en el menor periodo de tiempo posible para reducir las secuelas.

Los programas de cribado neonatal presentan unas características especiales, ya que, a pesar de que se oferta a todos los recién nacidos la incidencia de las enfermedades cribadas suele ser muy baja, por lo que la inmensa mayoría de niños no va a recibir ningún beneficio.

Por otra parte, la decisión de entrar o no en el programa de cribado la toman los padres (o tutores legales) del recién nacido. Los participantes no son conscientes de que están siendo cribados, por lo que no lo hacen libremente, ni sufren la angustia o estrés que puede generar la incertidumbre de poder padecer una determinada enfermedad. En este caso, son los padres los que pueden sufrir potenciales daños, como la ansiedad de poder tener un hijo con la enfermedad o que sea portador de una mutación.

Los programas de cribado neonatal deben garantizar el acceso equitativo y universal de todos los recién nacidos (cobertura del 100%), con la correcta información a los padres para la ayuda a la toma de decisiones. De igual forma, se debe garantizar la protección de la confidencialidad y la integración en unidades de seguimiento que aseguren el tratamiento de las enfermedades cribadas, como requisitos fundamentales para el cumplimiento eficaz de los objetivos del programa y la obtención de beneficios asociados.

En la actualidad, la existencia de tecnologías que permiten la identificación de múltiples patologías ofrece la oportunidad de que sean incluidas en protocolos de investigación. No obstante, no se debe iniciar el cribado neonatal de una enfermedad si las ventajas de la detección precoz para el neonato no están claramente definidas y sin que haya garantías de un adecuado diagnóstico, seguimiento y tratamiento para todos los niños detectados por parte del sistema sanitario asistencial (9).

El comité de ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras publicó en el año 2010 una serie de recomendaciones sobre los aspectos

éticos de los programas de cribado poblacional para enfermedades raras (anexo 3) (10). Las recomendaciones inciden en:

- la evaluación de la pertinencia del programa, en la que se diferencie claramente entre intervención e investigación;
- el desarrollo de un programa específico e integral, con un protocolo elaborado por un grupo de trabajo multidisciplinar;
- la garantía de calidad de la prueba de cribado, al establecer estándares de calidad del proceso y garantizar la formación de los profesionales;
- la revisión del programa por un Comité de Ética independiente;
- la garantía de acceso voluntario, universal y equitativo de la población diana, en el que tiene un papel fundamental la información ofrecida desde el programa y la necesidad de solicitar el consentimiento informado;
- la organización de un sistema de información y evaluación periódica del programa.

Los aspectos éticos del cribado neonatal están también contemplados en la Ley 14/2007 de Investigación biomédica que entre otras importantes cuestiones establece el marco jurídico en el que se han de realizar los análisis genéticos y cribados de enfermedades genéticas con cualquier finalidad incluida la asistencial, disponiendo que el programa debe ser evaluado por un comité de ética.

1.4. La espectrometría de masas en tándem

La tecnología de espectrometría de masas se emplea para determinar la masa molecular de un compuesto mediante el uso de instrumentos que miden la relación masa/carga de los iones producidos. Consta de tres elementos básicos, que en orden secuencial de actuación, son: fuente de ionización, analizador de masas y detector.

La ionización de la muestra es la etapa más importante del análisis y se puede realizar de diferentes formas dependiendo de la naturaleza de la muestra y de la información que se desea obtener.

Los sistemas de ionización pueden ser:

- *de ionización en fase gaseosa*: la muestra se volatiliza y se ioniza posteriormente. Se utiliza para compuestos estables y de bajo peso molecular.
- *de ionización por desorción*: la muestra se transforma directamente en iones gaseosos. Se usa en muestras no volátiles y térmicamente inestables. Estas técnicas son las de mayor aplicación en el análisis de biomarcadores.

Dentro de las técnicas de ionización por desorción, la más utilizada en el cribado de errores congénitos del metabolismo es la de “ionización por electrospray (ESI)” en la que una disolución de la muestra pasa a través de un capilar metálico al que se aplica una carga de 3-4 kV y una presión de una atmósfera. Como resultado, los iones entran en una fase gaseosa. El analizador de masas es la parte fundamental de un espectrómetro de masas y tiene la misión de separar los iones en función de su relación masa/carga y enfocarlos separados hacia un determinado punto. Existen diferentes tipos de analizadores, siendo el de cuadrupolo el más utilizado en el campo del cribado neonatal. Consta de cuatro barras paralelas, a las que se aplica una corriente continua y un potencial de radiofrecuencia. Los iones atraviesan el interior de las barras y el campo creado en ellas actúa a modo de filtro, determinando qué iones alcanzarán el detector. Dependiendo del campo de radiofrecuencia aplicado, así como de la relación masa/carga, sólo algunos iones alcanzarán el detector. Los detectores convierten los chorros de iones en señales eléctricas y las transmiten a un sistema informático donde son integradas y se genera un gráfico denominado espectro de masas, donde se representan los iones en el eje de coordenadas y la masa/carga en las abscisas y que permitirá la identificación del compuesto.

Por espectrometría de masas en tándem (MS/MS) se entiende el acoplamiento de dos espectrómetros de masas unidos por una cámara de colisión que fragmenta las moléculas. El primer espectrómetro sirve para seleccionar un ión determinado entre los iones producidos en el sistema de ionización. Este analizador genera el espectro de masas de la sustancia y selecciona, de todos los iones que le llegan, el ión correspondiente a un valor de m/z , que se denomina Ión Precursor. Seguidamente este ión precursor se introduce en una cámara de colisión, en la que se bombea un gas. Los iones producidos son acelerados por un potencial eléctrico hasta obtener una energía cinética alta y en la cámara colisionan con las moléculas del gas (helio, nitrógeno o argón). En la colisión parte de la energía cinética se transforma en energía

interna y se fragmenta el ión precursor en pequeños fragmentos neutros y otros iones. Estos fragmentos del ión precursor, denominados Iones Producto entran en el segundo espectrómetro de masas donde son analizados para dar un nuevo espectro de masas (11).

La introducción de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) ha supuesto un gran cambio en los programas de cribado neonatal, ya que, con un único procedimiento analítico, se pueden detectar un elevado número de analitos relacionados con enfermedades hereditarias del metabolismo de aminoácidos, ácidos grasos y ácidos orgánicos, en comparación con los métodos convencionales. La técnica permite obtener el perfil cuantitativo de diferentes aminoacidopatías y de trastornos de degradación de ácidos orgánicos y de la β -oxidación de los ácidos grasos.

La utilización de la espectrometría de masas en tándem en el cribado neonatal tiene una serie de ventajas y desventajas (1):

Ventajas:

- La técnica es muy versátil y puede ser programada para detectar el número requerido de analitos.
- El análisis puede ser realizado con cantidades muy pequeñas de sangre u orina y se puede realizar a partir de la misma muestra que se toma en los recién nacidos para el cribado de otras enfermedades, por lo que no es necesario recoger una muestra adicional.
- No se requiere una separación cromatográfica previa ya que se utilizan dos espectrómetros de masas al mismo tiempo.
- El tiempo requerido para el análisis de cada muestra es de 2-3 minutos y el proceso puede ser automatizado, lo que permite procesar 600 muestras en 24 horas.
- El coste de reactivos por muestra procesada es escaso, sin embargo, el coste del equipo y su mantenimiento son elevados por lo que los costes del programa pueden ser muy elevados si el número de recién nacidos es inferior a un determinado umbral.

Desventajas:

- Aunque la técnica puede detectar potencialmente un gran número de analitos, se deberá cribar aquellos errores congénitos del metabolismo, para los que exista evidencia del beneficio de su detección y tratamiento precoz. Además, la detección de múltiples patologías

conlleva un incremento de resultados falsos positivos y la posible mala interpretación de las formas leves de la enfermedad.

- En algunos casos, los metabolitos detectados no son específicos de una enfermedad particular, como es el caso del cribado de IVA, GA-I y homocistinuria.
- Es posible que el nivel de determinados metabolitos no se incremente significativamente en el periodo neonatal, incluso en presencia de una enfermedad metabólica hereditaria, debido a una insuficiente ingestión proteica o a la edad cuando se toma de la muestra (de especial importancia en prematuros).
- Ciertos fármacos y otras sustancias, como el valproato sódico o el ácido piválico (en España no se utiliza), pueden interferir con la detección de algunas acilcarnitinas.
- La técnica no puede ser utilizada para detectar de forma separada compuestos del mismo peso molecular, como la leucina, isoleucina e hidroxiprolina. Sin embargo, en la fase diagnóstica se puede hacer una precisa cuantificación.

2. Objetivos

- Evaluar la evidencia existente sobre la efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo, que sirva de base para la definición de una cartera común básica de los cribados neonatales.
 - En concreto, y para cada enfermedad, analizar la incidencia y/o prevalencia, su historia natural, el pronóstico, la validez analítica de la prueba de cribado (sensibilidad, especificidad y valores predictivos) y los beneficios del mismo en base a su efectividad sobre la morbilidad y mortalidad.
- Los errores congénitos del metabolismo evaluados en este informe son:
 - enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
 - homocistinuria
 - acidemia glutárica tipo I
 - acidemia isovalérica
 - deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga.

3. Metodología

3.1. Revisión de la literatura

Para intentar dar respuesta a los objetivos de este informe de evaluación, se realizaron diferentes búsquedas de la literatura científica. En líneas generales, la revisión sistemática de la literatura tomó como punto de partida los informes “Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem”, elaborado en 2006 por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t) (12) y el titulado “*Expanded newborn screening: a review of the evidence*”, elaborado en 2010 por la *Foundation for Genomics and Population Health (PHG Foundation)* (1). Las nuevas búsquedas bibliográficas tuvieron en cuenta los límites temporales utilizados en los mismos.

Así, con el objetivo de recuperar todas aquellas revisiones sistemáticas e informes de evaluación existentes sobre programas de cribado de errores congénitos del metabolismo, se realizó una actualización de la búsqueda bibliográfica del informe de avalia-t, desde el 1 de enero de 2006 hasta septiembre de 2012. Se realizaron también búsquedas específicas centradas en la historia natural, la epidemiología, la validez analítica y la utilidad clínica del cribado de cada patología evaluada, para lo que se actualizó el informe de la *PHG Foundation*, desde el 1 de enero de 2009 hasta septiembre de 2012.

Las bases de datos utilizadas fueron las siguientes:

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

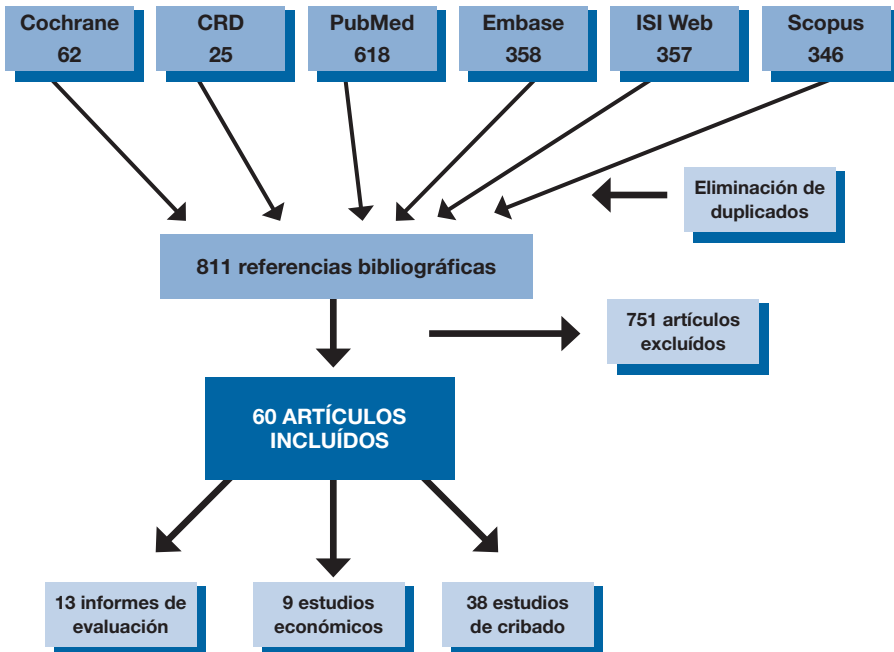
Las estrategias de búsqueda específicas para cada una de las bases de datos se muestran en el anexo 4.

El resultado de estas búsquedas fue volcado en un gestor de referencias bibliográficas (EndNote X.4) con el fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental. En síntesis, la búsqueda inicial recuperó 1766 referencias bibliográficas, quedando 811 tras la eliminación de aquellas duplicadas. De modo adicional se recogió información general localizada a través del buscador Google Académico hasta diciembre de 2012.

Tras la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes, se seleccionaron 60 artículos que cumplían una serie de criterios que se detallan en el siguiente apartado. Posteriormente se realizó también una revisión manual de la bibliografía referida en los mismos.

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

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



3.2. Criterios de selección de los artículos

La selección de los artículos se realizó conforme a una serie de criterios previamente establecidos y que se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión de estudios.

Diseño del estudio	Criterios de inclusión: revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios cuasi-experimentales, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, series de casos. Criterios de exclusión: estudios de un solo caso, revisiones narrativas.
Tipo de publicación	Criterios de inclusión: artículos originales de investigación, informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Criterios de exclusión: cartas al director, artículos de opinión y editoriales.
Población de estudio	Neonatos.
Patologías	Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, homocistinuria, acidemia glutárica tipo I, acidemia isovalérica y deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga.
Intervención	Cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem.
Comparación	No cribado o cribado por otros métodos.
Medidas de resultado	Incidencia y/o prevalencia de la enfermedad, historia natural, pronóstico, validez analítica de la prueba de cribado (sensibilidad, especificidad y valores predictivos), efectividad sobre la morbilidad y mortalidad, coste-efectividad y aspectos éticos.
Idioma	Castellano, inglés, francés, portugués, italiano.

Fuente: elaboración propia.

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

La extracción de datos se realizó siguiendo una metodología sistemática, en hojas de extracción diseñadas específicamente. Los estudios se clasificaron según la calidad metodológica de los mismos y siguiendo una jerarquía de mayor a menor importancia, de acuerdo con la escala empleada por el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* (13) (anexo 5). Todos los estudios incluidos tuvieron un diseño observacional, tanto prospectivo como retrospectivo. En el anexo 6 se incluyen las tablas de evidencia de los estudios.

4. Informes de evaluación del cribado neonatal de enfermedades metabólicas hereditarias

La pertinencia del cribado neonatal de metabolopatías mediante la utilización de la tecnología de espectrometría de masas en tándem ha sido analizada en los últimos años por al menos 13 informes de evaluación de diferentes países: Reino Unido, Canadá (Ontario, Quebec y Columbia Británica), Argentina, Estados Unidos, Finlandia, Holanda, España y Dinamarca.

Reino Unido (1997, 2004 y 2010) (1, 14-16)

En 1997 se realizaron en el Reino Unido dos informes de evaluación de los cribados de errores congénitos del metabolismo. El elaborado por Pollitt et al. (14) tenía por objetivo realizar una revisión sistemática de la literatura sobre los ECM y las técnicas y programas de cribado con el fin de analizar los costes y beneficios ligados a la introducción de la espectrometría de masas en tándem para el cribado de metabolopatías en el reino Unido. Los autores concluían que el cribado debería estar limitado a las enfermedades claramente definidas, en las que se sabe de forma concisa qué es adecuado, y en las que existen pruebas diagnósticas confirmatorias satisfactorias. Dada la complejidad técnica del método y de la limitada experiencia en la aplicación del cribado de MS/MS en la población británica, proponían un estudio piloto de tres años de seguimiento.

Con unos objetivos similares a los anteriores, la revisión sistemática de Seymour et al. (15) concluía indicando que la evidencia era insuficiente para realizar una implantación generalizada de la espectrometría de masas en tándem en el Reino Unido y, en concreto, señalaban que la utilización del MS/MS para el cribado neonatal de la fenilcetonuria, la deficiencia de MCAD y la acidemia glutárica tipo I debería evaluarse mediante investigaciones primarias con una duración de al menos cinco años.

En 2004, Pandor et al. (16) publicaron un tercer informe de evaluación que tenía por objetivo actualizar las dos revisiones sistemáticas previas

realizadas por el *NHS R&D Health Technology Assessment Programme* en 1997 (14, 15) y evaluar el impacto clínico y la eficiencia del cribado neonatal de ECM mediante MS/MS. Los autores evaluaron 23 patologías, entre ellas, la enfermedad por jarabe de arce, la homocistinuria, la acidemia glutárica tipo I, la acidemia isovalérica y el déficit de LCHAD.

Sus principales conclusiones serían:

- Existe suficiente evidencia para recomendar la introducción del cribado de fenilcetonuria y MCADD mediante MS/MS en el programa del Reino Unido.
- No se deberían introducir otras patologías debido a la ausencia de evidencia consistente acerca de su incidencia y resultados clínicos del cribado.
- Es necesario potenciar la investigación para establecer la sensibilidad y especificidad del cribado neonatal mediante MS/MS de otros ECM, para determinar su incidencia en el Reino Unido, su historia natural y su impacto económico.

En 2010, la *PHG Foundation (Foundation for Genomics and Population Health)* (1) publicó una evaluación acerca de la utilidad clínica y pertinencia de ampliar en el Reino Unido el cribado neonatal mediante MS/MS a otras cinco patologías suplementarias: la enfermedad por jarabe de arce, la homocistinuria, la acidemia glutárica tipo I, la acidemia isovalérica y el déficit de LCHAD. Los autores recomiendan la puesta en marcha de un estudio piloto que proporcione información sobre las lagunas de conocimiento existentes.

Canadá (2003, 2007 y 2008) (17-19)

Existen tres informes de evaluación que competen a tres provincias canadienses diferentes. En la provincia de Ontario, el *Medical Advisory Secretariat* elaboró en 2003 un informe con el objetivo de evaluar la utilización de la MS/MS en el cribado de errores congénitos del metabolismo, así como los criterios para lograr la mejor efectividad y coste-efectividad (17). Se evaluaron 10 patologías que fueron clasificadas según si cumplían o no con una serie de criterios explícitos, obteniendo la siguiente puntuación: fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito, 12 puntos, MCADD, 10 puntos, hiperplasia suprarrenal congénita, >8 puntos, galactosemia, 7 puntos, acidemia glutárica tipo I, 6-7 puntos, deficiencia de biotinidasa, >6 puntos, tirosinemia, 5 puntos, y MSUD y homocistinuria, 4 puntos). Los resultados

del análisis confirmaron la pertinencia del cribado de la fenilcetonuria y del hipotiroidismo congénito y que el MCADD y la hiperplasia suprarrenal congénita cumplían con muchos de los criterios contemplados. Actualmente, el cribado en la provincia de Ontario cubre 20 ECM e incluyen las acidemias glutárica tipo I y la isovalérica, la homocistinuria, el déficit de LCHAD y la enfermedad de jarabe de arce.

En la provincia de Quebec, la *Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé* (AETMIS) fue encargada en 2007 para evaluar la pertinencia de la introducción del MS/MS para el cribado de ECM (18). Sin embargo, la evaluación se limitó al reemplazo de las técnicas utilizadas para la determinación de la fenilcetonuria y de la tirosinemia tipo I y a la introducción del cribado neonatal del déficit de MCAD.

El informe elaborado en 2008 en la provincia de British Columbia (19) evaluó 15 ECM detectables mediante MS/MS, así como patologías como la fibrosis quística, la hiperplasia suprarrenal congénita y la anemia de células falciformes. Las recomendaciones se realizaron en base a las revisiones sistemáticas previas realizadas en reino Unido y Estados Unidos y teniendo en cuenta los beneficios y riesgos del cribado en el contexto local. Se recomendó la inclusión en el cribado neonatal de las siguientes patologías: fibrosis quística, hiperplasia suprarrenal congénita, anemia de células falciformes, acidemia glutárica tipo I, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD), deficiencia de LCHAD, acidemia isovalérica, enfermedad de jarabe de arce, acidemia propiónica, homocistinuria, tirosinemia, citrulinemia (deficiencia de argininosuccinato sintetasa), aciduria argininosuccínica, y acidemia metilmalónica.

Argentina (2005) (20)

Las conclusiones de esta revisión realizada en 2005 por el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (20) son de que si bien la sensibilidad y la especificidad del MS/MS en la detección de ECM es adecuada, existen controversias sobre las enfermedades que se deben incluir en un programa ampliado de cribado neonatal, debido a la baja incidencia de alguna de ellas, así como a la no existencia de tratamientos realmente efectivos que hayan demostrado modificar su pronóstico. Los autores consideran que existe evidencia de la efectividad del cribado para la fenilcetonuria, MCADD y acidemia glutárica, aunque es difícil trasladar esos resultados a Argentina. Además, el cribado debería acompañarse de una garantía de acceso a servicios completos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento, enfatizando en la necesidad de considerar también las posibles consecuencias negativas del cribado, como

los falsos positivos o el mal uso de la información genética, de manera que pueda ocasionar discriminación, o la posibilidad de hallazgos inesperados como las paternidades discordantes.

Estados Unidos (2005) (21)

La falta de uniformidad de los programas de cribado llevados a cabo por los diferentes estados hizo que en 2005, el *Maternal and Child Health Bureau* solicitara al *American College of Medical Genetics (ACMG)* la elaboración de una serie de recomendaciones para la creación de un panel de enfermedades uniforme (21). La metodología del ACMG consistió en establecer una lista de 84 enfermedades potencialmente susceptibles de cribado y clasificarlas según el cumplimiento de una serie de criterios establecidos: características clínicas de la enfermedad, características analíticas del test de cribado, el diagnóstico, el tratamiento y la carga de la enfermedad. La información se recogió a través de cuestionarios enviados a profesionales y las patologías se clasificaron en tres categorías: la primera estaba formada por 29 enfermedades en las que el cribado se consideraba necesario (entre ellas estaban las cinco patologías evaluadas en esta revisión), la segunda constaba de 25 patologías en las que el cribado se consideraba un objetivo secundario y el resto se consideraban no apropiadas para el cribado. También se realizaban recomendaciones sobre la recogida de datos y el seguimiento a largo plazo, consideraciones sobre necesidades económicas y la estandarización de la definición y declaración de los casos. Sin embargo, aunque los criterios utilizados para establecer el listado de enfermedades se definieron por un grupo de expertos, fueron muy criticados en su metodología (22, 23). Posteriormente, el *Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children*, con responsabilidad para realizar recomendaciones sobre las enfermedades a cribar, comenzó a evaluar y actualizar esa lista de enfermedades mediante una metodología estandarizada y transparente (24).

Finlandia (2005) (25)

El programa de cribado finlandés tiene una serie de características que lo hace diferente de los implantados en otros países. Así, no se realiza el cribado neonatal de la fenilcetonuria debido a su baja prevalencia (<1/1 000 000) y el del hipotiroidismo congénito se realiza de la sangre del cordón umbilical. En 2005, la *Finnish Office for Health Technology Assessment* realizó una evaluación de la pertinencia de ampliar el cribado a cinco nuevas patologías seleccionadas por un panel de expertos: fenilcetonuria, MCADD, LCHADD, acidemia glutárica tipo I e hiperplasia suprarrenal congénita

(25). El informe valoró negativamente esta ampliación debido a la necesidad de cambios importantes en la recogida de muestras y de nuevas infraestructuras. Sin embargo, en 2009 el tema fue discutido nuevamente, tomándose la decisión de introducir el cribado neonatal por MS/MS en tres etapas: 1) cribado de fenilcetonuria en todos los recién nacidos de origen no finlandés; 2) extensión del cribado de la fenilcetonuria a todos los recién nacidos y 3) extensión del cribado a otras cuatro patologías (de las que tres son factibles mediante MS/MS): deficiencia de MCAD, deficiencia de LCHAD, acidemia glutárica tipo I e hiperplasia suprarrenal congénita.

Holanda (2005) (26)

En 2005, el *Netherlands Health Council* evaluó más de 30 enfermedades (muchas de ellas susceptibles de determinación por MS/MS) con el objetivo de conocer sus posibilidades y limitaciones de cara a un cribado expandido de ECM (26). Las patologías fueron clasificadas en tres categorías: aquellas en las que el cribado podría evitar consecuencias graves e irreversibles; 2) aquellas en las que los beneficios de la prevención son menos importantes o en las que la evidencia sobre el beneficio es insuficiente; 3) aquellas en las que el cribado no aporta ningún beneficio en términos de salud. El informe también aborda aspectos éticos (como el consentimiento informado) y brevemente, las implicaciones económicas del cribado expandido. Las conclusiones fueron las de recomendar la inclusión de quince nuevas entidades en el cribado neonatal de ECM, comenzando a funcionar en enero de 2007. Además de la fenilcetonuria, el hipotiroidismo congénito y la hiperplasia suprarrenal congénita, se recomendó incluir en el cribado las siguientes patologías: deficiencia de biotinidasa, fibrosis quística, galactosemia, acidemia glutárica tipo I, deficiencia de hidroximetil glutaril CoA liasa, deficiencia de holocarboxilasa sintetasa, homocistinuria, acidemia isovalérica, deficiencia de LCHAD, enfermedad de jarabe de arce, deficiencia 3-metilcrotonil CoA carboxilasa, deficiencia de MCAD, tirosinemia tipo I, anemia falciforme y deficiencia de VLCAD.

España (2006) (12)

En 2006, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalía-t) (12) realizó una actualización de la revisión sistemática de Pandor et al. (16), en la que se evaluaba la eficacia y efectividad del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. En el informe también se comparaban los servicios de cribado neonatal ofertados por las diferentes Comunidades Autónomas españolas, siendo sus principales conclusiones, las siguientes:

- La espectrometría de masas en tándem dispone de potencial para la detección simultánea de un amplio rango de errores congénitos del metabolismo, siendo una técnica rápida y altamente sensible y específica en la detección del déficit de MCAD y de la fenilcetonuria, siendo éstos los mejores candidatos para ser incluidos en un programa de cribado ampliado mediante MS/MS.
- Existen dudas respecto de la acidemia glutárica tipo I y la tirosinemia tipo I, y no existen pruebas que apoyen la inclusión del resto de errores congénitos.
- Se necesitan estudios adicionales para establecer la sensibilidad y la especificidad de la espectrometría de masas en tándem en la detección de otros ECM, evaluando la efectividad a largo plazo de las estrategias de diagnóstico y tratamiento convencional y del impacto potencial del diagnóstico precoz mediante MS/MS.
- Se considera prioritaria la elaboración de una cartera de servicios en el ámbito de la detección precoz de los ECM, basada en la evaluación sistemática de su efectividad y eficiencia social, así como homogeneizar los diferentes aspectos de los programas de cribado existentes actualmente en España.
- Se considera conveniente la implantación de un registro de casos que, con fines asistenciales, docentes e investigadores, aglutine toda la información respecto de la incidencia, evolución, supervivencia y otros aspectos relacionados con el cribado de enfermedades metabólicas en el periodo neonatal.

Dinamarca (2008) (27)

El informe elaborado en 2008 examina la efectividad clínica, el coste-efectividad y la utilidad clínica del cribado mediante MS/MS, para lo cual se basa en una revisión de la literatura y en los resultados de un estudio piloto (27). El *Danish Health Board* recomendó un cambio en el momento de la toma de muestra, pasando de los días 4-6 a las 48-72 y la inclusión en el panel de cribado de 20 ECM: enfermedad de jarabe de arce, citrulinemia, aciduria argininosuccínica, deficiencia de arginasa, síndrome HHH, acidemia glutárica tipo I, acidemia metilmalónica, acidemia propiónica, déficit de carnitín-palmitoil-transferasa (CPT) tipo I y II, MCADD, SCADD (deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta), LCHADD, VLCADD, acidemia glutárica tipo II, deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa (3-HMG-CoA), deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa (3-MCC), deficiencia de acetoacetyl-CoA tiolasa y galactosemia. Para los

autores, la tirosinemia podría incluirse si se logra obtener un menor número de falsos positivos y, en el caso de la acidemia isovalérica, aunque cumplía todos los criterios para su cribado, no se consideró factible su determinación mediante MS/MS debido a que en Dinamarca se utilizan antibióticos con pivaloil, el cual interfiere con el análisis.

Conclusiones

La pertinencia del cribado de enfermedades metabólicas hereditarias mediante MS/MS ha sido evaluada por diferentes países en los últimos años, utilizando distintas metodologías y combinaciones: revisiones sistemáticas de la literatura, modelizaciones, consensos de expertos, estudios pilotos y evaluaciones económicas. Las conclusiones de los mismos no son homogéneas debido en gran medida a la adaptación a los contextos locales, si bien ciertas patologías fueron incluidas en todos los casos en los que se amplió el cribado, como es el caso de la enfermedad de jarabe de arce, la acidemia glutárica tipo I y el déficit de LCHAD. La inclusión de la acidemia isovalérica y de la homocistinuria fue variable debido, entre otros motivos, a la incertidumbre de la validez analítica. Varios países recomiendan también una mayor investigación que establezca el rendimiento de MS/MS en los programas de cribado y la evaluación a largo plazo de las estrategias de diagnóstico y tratamiento.

5. Evaluación económica del cribado neonatal de enfermedades metabólicas hereditarias

Se han incluido nueve estudios en los que se evalúa el coste-efectividad del cribado neonatal de diferentes metabopatías.

Insinga et al. (28) evaluaron el coste-efectividad del cribado mediante espectrometría de masas en tándem de 14 errores del metabolismo (alteraciones de la oxidación de ácidos grasos y acidemias orgánicas, entre las que estaban la LCHADD, GA-I e IVA) en el estado norteamericano de Wisconsin. Los autores realizaron un análisis coste-incremental con una cohorte hipotética de 100 000 niños cribados al nacimiento y con un descuento del 3%. El estudio se realizó desde la perspectiva de la sociedad y los costes fueron dados en dólares norteamericanos del 2001. Se estableció un umbral de 50 000 \$/AVAC (años de vida ajustados por calidad) para determinar si el cribado de la MCADD sola era coste-efectivo o si era necesario incorporar más patologías al cribado para llegar a una conclusión teniendo en cuenta el coste-efectividad total del cribado mediante MS/MS. Con unos supuestos conservadores, el cribado único de la deficiencia de MCAD tendría un cociente de coste-efectividad incremental de 41 862 \$ por AVAC ganado, inferior al umbral aceptado en EE.UU. de 50 000 \$ por AVAC. Con supuestos más realistas el cribado sería más coste-efectivo (6008 \$ por AVAC) y seguiría siendo coste-efectivo mientras el coste de cada prueba estuviese por debajo de 13,05 \$. Añadiendo los costes del cribado de las otras 13 patologías (incluyendo LCHADD, GA-I e IVA), el cociente de coste-efectividad siguió siendo aceptable (15 252 \$ por AVAC) y los resultados mostraron robustez en el análisis de sensibilidad.

El objetivo del estudio de Schoen et al. (29) fue estimar los costes y beneficios potenciales de la utilización del MS/MS para el cribado de errores congénitos del metabolismo, en concreto de enfermedad de jarabe de arce, MCADD y otros trastornos de la oxidación de los ácidos grasos, GA-I, aciduria metilmalónica/acidemia propiónica, trastornos del ciclo de la urea, homocistinuria y fenilcetonuria. Para ello, además de otras fuentes de información, utilizaron los resultados del *Kaiser Permanente Medical Care*

Program de California del Norte en el que se cribaron 32 000 niños. El estudio consideró los costes del tratamiento de por vida y asumieron una tasa de descuento del 3%. Los resultados se mostraron en tres escenarios diferentes: escenario base, escenario desfavorable (con costes de laboratorio elevados) y escenario favorable. En el escenario base, el cribado por MS/MS tuvo un cociente coste-incremental de 5827 \$ por AVAC ganado; en el escenario menos favorable el coste sería de 11 419 \$/AVAC y en el más favorable, de 736 \$/AVAC. Para los autores, el coste por año de vida ganado del cribado de errores congénitos del metabolismo mediante MS/MS es comparable al de otros programas de cribado.

Autti-Ramo et al. (25) evaluaron en 2005 la eficiencia de la ampliación de un programa de cribado de errores congénitos del metabolismo que contemplase, además del hipotiroidismo congénito, la hiperplasia suprarrenal congénita, MCADD, LCHADD, GA-I y fenilcetonuria. Para ello adoptaron un modelo utilizando datos de artículos publicados, registros sanitarios y opiniones de expertos. Los costes se mostraron en euros del año 2002, se consideraron los costes del tratamiento hasta los 16 años y se asumió una tasa de descuento del 5%. El coste del cribado de 56 000 recién nacidos para las cinco patologías seleccionadas se estimó en 2,5 millones de euros (o de 45 € por recién nacido incluido). Se realizó un análisis de sensibilidad teniendo en cuenta distintas incidencias de las enfermedades y el coste por AVAC ganado osciló entre los 5 500 y los 25 500 €. La prevención de discapacidad grave en un recién nacido reduciría los costes hasta un máximo de 18 000 € por AVAC ganado.

Carroll y Downs (30) determinaron el coste-efectividad de cada componente de un programa de cribado mediante MS/MS de fenilcetonuria, hiperplasia adrenal congénita, hipotiroidismo congénito, deficiencia de biotinidasa, enfermedad de jarabe de arce, galactosemia, homocistinuria y MCADD, en comparación con el no cribado. El estudio contempló el escenario de EE.UU. y adoptó la perspectiva de la sociedad. Utilizó un modelo de decisiones, con los costes expresados en dólares USA del año 2004 y los resultados en AVAC. Los costes del tratamiento se estimaron de por vida, con una tasa de descuento del 3% y se realizó un análisis de sensibilidad. Todas, excepto dos patologías, fueron dominantes sobre la estrategia de no cribar, es decir, produjeron más AVAC y ahorraron costes. Las dos excepciones fueron el cribado de la hiperplasia suprarrenal congénita, con un coste de 20 357 \$ por AVAC ganado y el cribado de la galactosemia, con un coste de 94 000 \$ por AVAC. Teniendo en cuenta el umbral de 50 000 \$ /AVAC, considerado convencionalmente aceptable, el cribado de la galactosemia no sería coste-efectivo. En comparación con un panel convencional de cribado

de las mismas patologías, el cribado mediante espectrometría con masas en tándem fue menos costoso. Los resultados no fueron sensibles a los costes de las pruebas pero sí a su especificidad y a los costes de evaluar resultados falsos positivos. Esto llevó a los autores a recomendar la minimización de los falsos positivos para materializar los ahorros de costes de las estrategias de cribado.

Pandor et al. (31) evaluaron el coste-efectividad de la implementación del cribado de fenilcetonuria y MCADD mediante espectrometría de masas en tándem, desde la perspectiva del servicio de salud del Reino Unido. Para los autores, la sustitución de la tecnología utilizada para la detección de la fenilcetonuria por la espectrometría de masas en tándem incrementaría los costes sin que lo hiciesen los resultados en salud. Sin embargo, el añadir el déficit de MCAD en el cribado neonatal para un número de muestras anuales entre 50 000 y 60 000 resultaría en un ahorro de costes de 17 298 libras esterlinas (entre -129 174£ y 66 434£) para cada cohorte de 100 000 neonatos cribados. Además, este ahorro en costes se asociaría con una ganancia de 57,3 años de vida (entre 28 y 91,4).

Cipriano et al. (32) evaluaron el coste-efectividad de la ampliación del programa de cribado vigente en 2005 en Ontario (Canadá) (únicamente fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito) a 21 patologías mediante MS/MS: aminoacidurias, trastornos del ciclo de la urea, acidurias orgánicas, MCADD y otros defectos de la oxidación de los ácidos grasos. Los autores estimaron el coste-efectividad de cada patología de forma independiente y del conjunto de las mismas. El estudio utilizó un modelo analítico de decisiones para estimar los costes incrementales y los años de vida ganados desde una perspectiva de la sociedad. Para conocer los costes y los beneficios en salud se tomó una cohorte de niños nacidos en Ontario durante el periodo de un año. Los costes del tratamiento se estimaron de por vida, con una tasa de descuento del 3%, y fueron presentados en dólares canadienses del año 2004, incluyendo no sólo el coste del tratamiento sino también costes no médicos, como los educativos o los de cuidados. Se utilizaron también fuentes de información secundarias y opiniones de expertos para conocer las características de los tests, la prevalencia de la enfermedad, la efectividad del tratamiento, la tasa de progresión de la enfermedad y la mortalidad. Se evaluó también el impacto sobre los resultados de variar parámetros clave mediante análisis de sensibilidad. Para enfermedades individuales, y en el caso de la fenilcetonuria, el cambio del test de Guthrie a MS/MS tendría un coste-incremental de 5 500 000 \$ canadienses por AVAC ganado. Ninguna patología tendría un coste incremental menor de 100 000 \$ por AVAC (variaría desde 222 000 \$ para la deficiencia de HMG-CoA hasta los 142,5 millones de dólares para la

acidemia glutárica tipo 2). Para evaluar el coste-efectividad del conjunto de enfermedades, se ordenaron todas ellas de mayor a menor coste-efectividad, calculándose el cociente de coste-efectividad incremental de ir añadiendo sucesivamente más enfermedades. Los resultados sugirieron que el cribado de la fenilcetonuria y de las 9 patologías más coste-efectivas tendría un coste de 65 373 \$ canadienses por AVAC ganado. En orden descendiente de coste-efectividad estarían la acidemia metilmalónica, la deficiencia de HMG-CoA liasa, la enfermedad de jarabe de arce, la acidemia propiónica, la VLCAD, el defecto de transporte de la carnitina, la GA-I, la acidemia isovalérica y la MCADD. Utilizando un umbral de 100 000 dólares canadienses por AVAC, habría una moderada evidencia para respaldar un programa de cribado que incluyera la fenilcetonuria y 14 patologías adicionales. El añadir la tirosinemia tipo I y la homocistinuria produciría un coste incremental de 331 200 \$/AVAC. Para los autores, el coste-efectividad de usar la espectrometría de masas en tándem es mayor para un conjunto de enfermedades que para una única patología, aunque no sería coste-efectivo el cribado de todas las patologías que el MS/MS es capaz de detectar.

En España, Ramos et al. (33) realizaron un estudio con el objetivo de determinar la razón coste-efectividad de la implantación de la MS/MS para el cribado combinado de la fenilcetonuria y MCADD en las Comunidades Autónomas españolas. La perspectiva del análisis fue la del Sistema Nacional de Salud y el horizonte temporal el de toda la vida de los neonatos. La efectividad se midió según el número de años de vida ganados y se aplicó una tasa de descuento del 3%. La razón coste-efectividad incremental media para un programa de cribado en España fue de 5757 €/AVG (IC, 5707-5 808 €/AVG), para el hipotético caso de un único centro de cribado. En aquellas comunidades autónomas con 90 000-100 000 nacimientos anuales, la razón coste-efectividad fue de 5936 €/AVG (IC, 5866-5986 €/AVG) y en aquellas con un número de nacimientos al año de 5 000 o inferior, la razón se incrementó a 30554 €/AVG (IC, 30 236-30 877 €/AVG). Para los autores, los resultados respaldan la implantación de la espectrometría de masas en tándem para el cribado combinado de la fenilcetonuria y la MCADD en las Comunidades Autónomas españolas en las que el número de nacidos vivos anuales esté por encima de 5.000.

Norman et al. (34) evaluaron el coste-efectividad del cribado de errores congénitos del metabolismo en el ámbito de Australia y, en concreto, el de reemplazar un programa de cribado con identificación individual de enfermedades por otro mediante espectrometría de masas en tándem. Las patologías evaluadas fueron aminoacidurias, trastornos del ciclo de la urea, acidurias orgánicas, MCADD y otros defectos de la oxidación de ácidos

grasos. La perspectiva del análisis de coste-efectividad fue la del servicio de salud australiano y los costes se presentaron en dólares australianos del 2002. Los resultados del grupo de cribado fueron contrastados con un grupo contemporáneo de regiones en las que no se realizaba el cribado y con una cohorte histórica entre 1994 y 2002. El coste incremental del cribado mediante MS/MS frente a no cribar fue de 218 000 dólares australianos por 100 000 niños. El coste por muerte evitada fue estimado en 472 913 \$ AUS y el coste por AVAC en 10 779 \$AUS. Además, el análisis de sensibilidad sugirió que el resultado era suficientemente robusto. Como conclusión, los autores consideran que el cribado de enfermedades metabólicas hereditarias mediante MS/MS es una intervención coste-efectiva en Australia.

Por último, Prosser et al. (35) estudiaron el coste-efectividad de la incorporación del cribado de MCADD a un programa de cribado de metabolopatías ya establecido. El hecho de que se haya incluido este estudio es debido a que incorpora los efectos de la pérdida de calidad de vida debido a los resultados falsos positivos y a la realización de una dieta de por vida. Los autores desarrollaron un modelo informático con una hipotética cohorte de 100 000 recién nacidos de EE.UU. para predecir los costes y los resultados en salud del cribado expandido de la MCADD. Las probabilidades, costes y calidad de vida se obtuvieron de estudios de comparación entre la detección mediante la clínica y el seguimiento a largo plazo de recién nacidos sometidos a cribado de metabolopatías, de datos publicados y de la opinión de expertos. El horizonte temporal fue de por vida y la perspectiva, de la sociedad. El coste-efectividad del cribado neonatal de MCADD del caso-base fue de 21 273 dólares por AVAC ganado que se incrementó a 21 278\$/AVAC cuando se incorporó la pérdida de calidad de vida asociada con los resultados falsos positivos y a 27 423\$ /AVAC cuando se hizo con las recomendaciones dietéticas de tratamiento de la MCADD. Los resultados fueron sensibles al porcentaje de falsos positivos de la prueba de cribado y al coste inicial del mismo. Los autores consideran que en la evaluación de la expansión del cribado a nuevas patologías se debería tener en cuenta la potencial reducción en la calidad de vida asociada al tratamiento.

Conclusiones de los estudios de evaluación económica

Aunque con gran heterogeneidad en la metodología y los resultados, los estudios incluidos muestran que, en líneas generales, la espectrometría de masas en tándem es una tecnología coste-efectiva en el cribado de metabolopatías en comparación con las técnicas analíticas habituales y teniendo en

cuenta los criterios internacionales comúnmente aceptados. Por otra parte, la detección de múltiples metabopatías es más eficiente que el cribado de las mismas de forma individual, aunque llega un momento en que añadir más deja de ser rentable. Por último, cuando se realiza la evaluación económica de la inclusión de una o varias patologías a un programa de cribado no debe olvidarse el considerar la potencial reducción en la calidad de vida asociada los resultados falsos positivos y sobre todo con la necesidad de seguir un tratamiento dietético durante el resto de la vida del paciente.

6. Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce

Número de Orphanet: ORPHA511	CIE-10: E71.0
Sinónimos: Cetoaciduria de cadena ramificada; Déficit de BCKDH; Déficit de deshidrogenasa de cetoácidos de cadena ramificada; Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce; Leucinosis; MSUD	OMIM: 248600 UMLS: C0024776 C0268576 MeSH: D008375 MedDRA: 10026817 SNOMED CT: 190700007; 24013007; 27718001
Prevalencia: 1-5 / 10 000	
Herencia: Autosómica recesiva	
Edad de inicio: Neonatal/infancia	

La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (*maple syrup urine disease*, MSUD) consiste en una deficiencia del complejo enzimático mitocondrial BCKDH (deshidrogenasa de cetoácidos de cadena ramificada) enzima que cataliza la degradación de los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) leucina, isoleucina y valina, así como de aloisoleucina, un derivado de la isoleucina. En consecuencia, los BCAA se acumulan en sangre provocando daños principalmente a nivel neurológico (36).

6.1. Características de la enfermedad

6.1.1. Prevalencia de la enfermedad e incidencia al nacimiento

La prevalencia estimada de la enfermedad de jarabe de arce es de 15,6 casos por 100 000 habitantes, entendiéndose por tal, la incidencia al nacer multiplicada por el cociente entre la esperanza de vida del paciente y la de la población general (37).

La incidencia estimada es aproximadamente de 1:140 000 nacimientos aunque con grandes variaciones, desde 1 caso por cada 1558 recién nacidos en Kuwait (38), hasta 1 caso por cada 940 078 en EE.UU. (Carolina del Norte) (39). La incidencia podría ser más elevada en aquellas comunidades con un alto grado de consanguinidad y en ciertos grupos étnicos, como la comunidad Menonita en Estados Unidos, en la que la incidencia estimada es de 1 caso por cada 358 recién nacidos (40).

6.1.2. Genética y bioquímica de MSUD

Como resultado del déficit enzimático, la acumulación de leucina interfiere en el transporte de otros aminoácidos, como fenilalanina, triptófano, metionina, tirosina, histidina, valina y treonina, a través de la barrera hemoencefálica, lo que puede afectar al desarrollo cerebral y a la síntesis de precursores de dopamina, noradrenalina, histamina y serotonina; también se han observado deficiencias de glutamato, GABA y aspartato. Durante las leucinosis agudas se ven afectadas la regulación del volumen celular y la homeostasis hidroelectrolítica, lo que puede conducir a hiponatremia y edema cerebral agudo; durante estos episodios también se ha observado un aumento de lactato que puede derivar en acidosis láctica cerebral (41, 42).

El complejo BCKDH consta de tres componentes catalíticos (E1 α y β , E2 y E3), habiéndose demostrado que la MSUD se origina por mutaciones en los genes que codifican dichas subunidades (tabla 3).

Tabla 3. Genética de los componentes del complejo enzimático BCKDH.

Subunidad	Gen	Locus del cromosoma	Fenotipo
E1 α	BCKDHA	19q13.1-q13.2	MSUD tipo Ia
E1 β	BCKDHB	6p21-p22	MSUD tipo Ib
E2	DBT	1p31	MSUD tipo II
E3	DLD	7q31-q32	MSUD tipo III

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de OMIM (43).

La MSUD es una metabolopatía hereditaria de carácter autosómico recesivo en la que se han descrito más de 60 mutaciones, aunque ninguna parece tener una prevalencia elevada en la población. Sin embargo, sí se han observado mutaciones más prevalentes en poblaciones aisladas, como son la mutación BCKDHA c.1312T>A en la comunidad Menonita del sudeste de Pensilvania o la mutación BCKDHB c.548G>C en la comunidad Judía Asquenazí (40, 41).

6.1.3. Historia natural y características clínicas de la enfermedad

Existen varias formas de presentación de la enfermedad (41, 44):

- Forma clásica

Es la forma más frecuente (75-80%) (45). Los recién nacidos son aparentemente normales al nacer y los síntomas y signos suelen aparecer en

los primeros días de vida, aunque la lactancia materna puede retrasarlos hasta la segunda semana. La clínica aparece aunque la ingesta proteica sea baja (42, 46). El característico olor de la orina a “jarabe de arce” aparece hacia los 5-7 días de vida, aunque en el cerumen de los niños se puede percibir ya en las primeras 12-24h de vida. Asimismo, si el niño realiza una ingesta proteica normal, las elevadas concentraciones de BCAA y aloisoleucina en plasma son ya detectables a las 12-24h. A los 2-3 días desarrollan cetoacidosis con irritabilidad y succión débil o rechazo de la alimentación. A los 4-5 días el cuadro continúa con letargia, hipotonía del tronco e hipertonia de extremidades, movimientos de “boxeo y pedaleo” y postura de opistótonos; sin tratamiento, el coma y la muerte pueden sobrevenir en 7-10 días.

Pasado el periodo neonatal, las situaciones de estrés (infecciones, cirugía, quemaduras, otras lesiones y estrés psicológico) pueden precipitar crisis metabólicas que cursan con náuseas, vómitos y encefalopatía y pueden desencadenar el coma y la muerte. En el curso de la enfermedad pueden surgir complicaciones, como osteoporosis, trastornos del movimiento y oculares y procesos dermatológicos.

La actividad enzimática en esta forma es inferior al 2% con respecto a la actividad normal, por lo que las concentraciones de BCAA están muy elevadas, fundamentalmente las de leucina, encontrándose siempre aloisoleucina en sangre. Los episodios de encefalopatía parecen totalmente reversibles, sin embargo, el aumento prolongado de BCAA sobre todo en la infancia deriva en daño neurológico y es común que al alcanzar la edad adulta los pacientes presenten discapacidad intelectual.

- Forma intermedia

Los pacientes parecen estar bien durante el periodo neonatal, aunque los niveles de aminoácidos en sangre están alterados y se puede percibir el olor a jarabe de arce en el cerumen. Suele ser entre los 5-6 meses y los 6-7 años cuando los niños comienzan a presentar síntomas neurológicos progresivos de retraso psicomotor y del desarrollo, inapetencia e irritabilidad. Pueden sufrir crisis encefalopáticas e incluso fallecer si están sometidos a suficiente estrés metabólico. También es posible que la enfermedad se presente mucho más tarde, con discapacidad intelectual inespecífica. La actividad enzimática en estos casos es de un 3-30% con respecto a la actividad normal y las concentraciones sanguíneas de aminoácidos ramificados y aloisoleucina están elevadas, aunque en menor medida que en la forma clásica.

- Forma intermitente

En esta forma, los pacientes tienen un crecimiento y desarrollo psicomotor normales durante la infancia. Las crisis, desencadenadas por infecciones u otros motivos de estrés metabólico, pueden aparecer a cualquier edad y son semejantes a las de la forma clásica, poniendo potencialmente en riesgo la vida del paciente. Fuera de los periodos de crisis, los pacientes se encuentran bien y generalmente toleran una ingesta de leucina normal. La actividad enzimática es de un 5-20% con respecto a la normal y en los periodos asintomáticos las concentraciones de aminoácidos ramificados son normales o ligeramente elevadas, aunque aumentan de forma considerable durante las crisis metabólicas.

- Forma sensible a la tiamina

Los pacientes no presentan síntomas en el periodo neonatal y su presentación es similar a la forma intermedia, sin crisis de encefalopatía aguda y predominando el retraso psicomotor, observándose una buena respuesta a la administración de dosis farmacológicas de tiamina. La actividad enzimática es de un 2-40% con respecto a la normal. No se sabe si existen pacientes con verdadero fenotipo sensible a la tiamina ya que hasta el momento no se ha tratado individualmente a ningún paciente sólo con esta vitamina, por lo que al realizar simultáneamente una dieta con restricción de BCAA no es posible saber en qué grado contribuye la tiamina al resultado. Por este motivo, esta variedad no tiene un criterio diagnóstico uniforme.

- Deficiencia de dihidrolipoil deshidrogenasa (E3)

Es una forma muy poco frecuente y los síntomas suelen comenzar hacia el segundo mes de vida, con un deterioro neurológico progresivo similar a la forma intermedia. La actividad enzimática es del 0-25% y al ser la subunidad E3 común para otros enzimas, como piruvato deshidrogenasa y α -cetoglutarato deshidrogenasa, además del aumento de BCAA en sangre existen concentraciones elevadas de ácido láctico, pirúvico, α -cetoglutarico, α -hidroxivalérico y α -hidroxiglutarico. En la mayor parte de los casos, esta variante es letal en niños.

6.1.4. Mortalidad y morbilidad

Sin tratamiento, los neonatos que presentan la forma clásica de la enfermedad tienen una elevada mortalidad en las primeras semanas o meses de vida.

Es frecuente que los adultos con enfermedad de jarabe de arce presenten discapacidad intelectual leve o moderada. Este hecho parece estar asociado a la homeostasis de aminoácidos a largo plazo y a la insuficiente cantidad de aminoácidos esenciales en el cerebro, más que a la edad del diagnóstico, la actividad residual del enzima BCKAD o el número de crisis graves. Por otro lado se ha observado que un 29% de los niños entre 6 y 12 años presentan trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y en mayores de 12 años el 37% de los individuos presentan síntomas como ansiedad generalizada, pánico o depresión (41).

Hasta un 71% de los adultos padecen algún trastorno del movimiento, incluso bajo una dieta estricta. Los temblores y la distonía son los síntomas más frecuentes, apareciendo respectivamente en un 41% y en un 35% de los enfermos, seguidos por un 18% de pacientes que sufren parkinsonismo. Entre otras alteraciones neurológicas, son frecuentes los signos piramidales (65%), discapacidad intelectual (59%) alteraciones en el lenguaje (35%), marcha en tijera (35%) y epilepsia (24%) (47). Hasta un 90% de los pacientes adolescentes pueden presentar osteoporosis (41, 42, 46).

6.1.5. Diagnóstico

En el periodo agudo neonatal es preciso descartar otras causas de encefalopatía, como anoxia, hipoglucemia, estado epiléptico, kernicterus, meningitis y encefalitis, así como otros errores del metabolismo que se presentan con encefalopatía, incluido los defectos del ciclo de la urea, síndromes cetósicos, encefalopatía por hiperglicinemia no cetósica y acidemia propiónica o metilmalónica.

El diagnóstico de la enfermedad se realiza mediante el análisis de aminoácidos en plasma y orina mediante HPLC (Cromatografía líquida de alta resolución) y el análisis de ácidos orgánicos en orina mediante CG/MS (Cromatografía de gases/espectrometría de masas). En los pacientes con MSUD, los niveles plasmáticos de leucina están elevados, mientras que los de isoleucina y valina pueden ser altos, bajos o normales. Es característico el olor a jarabe de arce del cerumen de los pacientes, que aparece ya a las 12-24h de vida.

La confirmación diagnóstica se realiza mediante análisis de aminoácidos plasmáticos para comprobar la elevación de aloisoleucina, patognomónica de esta enfermedad. También es posible la identificación de mutaciones a través de la secuenciación del ADN de los genes que codifican las subunidades del enzima BCKDH. Por otra parte, la medición de la actividad enzimática ex

vivo, en cultivo de fibroblastos o linfoblastos o en biopsia hepática, puede no ser representativa de la actividad enzimática real in vivo (48), por lo que esta prueba podría no ser necesaria para confirmar el diagnóstico.

6.1.6. Cribado de la enfermedad

El cribado de la enfermedad se realiza con espectrometría de masas en tándem (MS/MS) y con cromatografía en capa fina, métodos con los que se cuantifican los valores de valina, leucina e isoleucina en sangre. Como ya se ha comentado, la aloisoleucina plasmática es un marcador patognomónico de la enfermedad y su cuantificación se utiliza para confirmar el diagnóstico (49-51). Es posible no detectar formas intermitentes de MSUD si en el momento de realizar la prueba el paciente no padece un episodio agudo y los valores de aminoácidos ramificados en sangre son normales (49).

Mediante MS/MS se pueden observar falsos positivos en pacientes con nutrición parenteral (50-52) o con galactosemia (1), aunque con un correcto diagnóstico diferencial es posible diferenciarlos. Por otro lado, debido a que la leucina, isoleucina, aloisoleucina e hidroxiprolina tienen la misma masa molecular, no es posible diferenciarlas con MS/MS, lo que implica que al medir la leucina con este método, en realidad lo que se obtiene es la suma de dichos componentes (referido en los artículos como Xleu o Leu\Ile). Por este motivo, la hidroxiprolinemia también puede dar falsos positivos. En este caso, técnicas como la HPLC, analizador de aminoácidos y la LC-MS/MS (cromatografía líquida acoplada a MS/MS) pueden diferenciar los distintos componentes y realizar el diagnóstico diferencial.

Para la realización del cribado, los estudios incluidos en esta revisión utilizan como metabolito principal la concentración de Xleu, con umbrales que oscilan desde 171,66 $\mu\text{mol/l}$, (53) hasta 500 $\mu\text{mol/l}$ (54, 55), acompañado en ocasiones de valina, con unos umbrales que van desde 139,23 $\mu\text{mol/l}$ (53) hasta ≥ 391 $\mu\text{mol/l}$ (56) (tabla 4). Sin embargo, es muy habitual utilizar cocientes como Xleu/Phe, Xleu/Ala o Val/Phe, ya que el aumento de BCAA lleva a una depleción plasmática de otros aminoácidos esenciales y no esenciales, por lo que dichos cocientes son útiles para caracterizar la enfermedad de una manera más precisa (42).

Tabla 4. MSUD: Edad de cribado y puntos de corte mediante MS/MS.

Estudio	Periodo Estudio	Edad de cribado	Puntos de corte (µmol/l)
Programa gallego de cribado de metabopatías (56)	2001-2011	Hasta Dic 2002; 5 ^o -8 ^o día Dic 2002-2011; 3 ^a día o 48h tras la ingesta	Xleu 381 Val 391
Nennstiel-Ratzel et al. ^a	2004-2010	36-72h	-
Wilson et al. 2012 (57)	2006-2009	2 ^o día	-
Lund et al. 2012 (58)	2002-2011	Antes de Feb 2009: 4 ^o -9 ^o día Después: 2 ^o -3 ^o día	Al inicio: Xleu 299; Xleu/Phe 4,65 ó Xleu/Ala 0,65 Al final: Xleu 400; Xleu/Phe 4,7 ó Xleu/Ala 1,2
Juan-Fita et al. 2012 (59)	2007-2010	3 ^o día o 48h tras la 1 ^a ingesta	Leu\Leu 294,163
Harms et al. 2011 (60)	2005-2008	36-72h	-
Lindner et al. 2011 (61)	1999-2009	<2002 3 ^o -5 ^o día ≥2002 36-72h	-
Kasper et al. 2010 (62)	2002-2009	36-72h	-
Loukas et al. 2010 (63)	2007-2009	72h	Xleu 245; Val 290; Ala 900; Xleu/Phe 5,00; Xleu/Ala 1,28
Niu et al. 2010 (64)	2000-2009	48h de vida y 24h tras 1 ^a ingesta	(Borderline/Positivo) CFH y TIP: Leu\Ile 300/600 NTUH: Leu\Ile 217/330
Puckett et al. 2010 (36)	2005-2009	12h-6 días	Xleu 200 Leu/Ala 1,5
Quental et al. 2010 (65)	2004-2009	3 ^o -6 ^o día	Xleu 342 Val 350
Vilarinho et al. 2010 (66)	2005-2008	3 ^o -6 ^o día	Xleu 342 Val 350
Bhattacharya et al. 2009 (67)	1998-2008	48-72h	Xleu 499
Fingerhut et al. 2009 (68)	1999-NE	36-72h	Mayores: Xleu 217; Xleu/Phe 4,3; Xleu/Ala 1,0 Menores: Val 250; Val/Phe 4,9; Ala 625; Fq 3,9
Han et al. 2009 (69)	2001-2008	48-72h	-
Wilcken et al. 2009 (54)	1998-2002	48-72h	Leu\Ile 500
Gu et al. 2008 (70)	2003-2007	3 días	-
La Marca et al. 2008 (71)	2002-2004	48-72h	Val >210; Ile\Leu >195
Torres-Sepúlveda et al. 2008 (72)	2002-2004	>24	Leu\Ile 450
Lindner et al. 2007 (73)	2003-2006	36-72h	-
Abdul Rahman et al. 2007 (74)	2006-2008	24h-7días	-
Wilson et al. 2007 (55)	2004-2006	- >48h	- Leu\Ile 500
Huang et al. 2006 (53)	2001-2004	>48h y 24h desde 1 ^a ingesta	Leu\Ile 171,66; Val 139,23
Feuchtbaum et al. 2006 (75)	2002-2003	-	Leu\Ile 300; Leu/Ala 1,75
Frazier et al. 2006 (39)	1997-2005	>24h	Val 275; Xleu 450
Yoon et al. 2005 (76)	2001-2004	48-72h	Leu\Ile 402; Val 438
Hoffmann et al. 2004 (77)	1999-2000	-	-
Comeau et al. 2004 (78)	1999-2003	Alcanzan 2500g de peso	Xleu 373; Xleu/Phe 5
Schulze et al. 2003 (79)	1998-2001	3 ^o -7 ^o día	Leu\Ile 490; Val 390

Fuente: Elaboración propia.

Ala: Alanina; CFH: Chinese Foundation of Health; Fq: Fisher-Quotient [(Xleu+Val)/(Phe/Tyr)]; Ile: Isoleucina; Leu: Leucina; Leu\Ile: Xleu; NE: No especificado; NTUH: National Taiwan University Hospital; Phe: Fenilalanina; TIP: Taipei Institute of Pathology; Tyr: Tirosina; Val: Valina; Xleu: Leucina/Isoleucina/Aloisoleucina.

^a Elaboración propia a partir de los datos anuales 2004-2010 del Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen screening (DGNS).

6.1.7. Tratamiento

Su objetivo es normalizar los niveles de aminoácidos ramificados y en especial los de la leucina por ser el más neurotóxico.

- Tratamiento de la fase aguda

En neonatos con síntomas graves de encefalopatía, el tratamiento se basa en la reducción de las altas concentraciones de aminoácidos ramificados, disminución del catabolismo e incremento del anabolismo, y en un apoyo nutricional adecuado. Para ello, se suele administrar fluidoterapia intravenosa con elevado aporte energético en forma de glucosa y lípidos y con suplementos de tiamina. En ocasiones es necesario realizar depuración artificial mediante diálisis peritoneal, hemodiálisis, hemofiltración o exanguinotransfusión, dependiendo de las disponibilidades y experiencia en cada técnica. Una vez controlado el cuadro se debe introducir una alimentación enteral exenta de aminoácidos de cadena ramificada con suplementos de proteínas naturales hasta alcanzar progresivamente concentraciones normales de leucina.

- Tratamiento de mantenimiento

Consiste en una dieta en la que se restringe la ingesta de BCAA mediante fórmulas específicas. En niños mayores y adolescentes, el aporte principal de proteínas se realiza con mezclas de aminoácidos exentos de aminoácidos ramificados y con alimentos de bajo contenido proteico, como verduras, hortalizas y frutas. Para alcanzar las necesidades calóricas se añaden alimentos totalmente exentos de aminoácidos ramificados, como aceite de oliva, maíz o girasol. El aporte proteico de alimentos naturales varía según la tolerancia individual del paciente (49).

El objetivo del tratamiento de mantenimiento, que es de por vida, consiste en mantener unas concentraciones plasmáticas normales de aminoácidos ramificados. Dado que la leucina es el aminoácido ramificado en mayor proporción en los alimentos naturales y el más neurotóxico, es fundamental realizar una estricta monitorización, manteniendo su concentración plasmática entre 150-300 $\mu\text{mol/l}$ (41, 42). A menudo, para mantener una adecuada concentración de leucina, desciende también la de isoleucina y valina. Es por ello necesario administrar un suplemento de estos aminoácidos para mantener unos valores de isoleucina aproximadamente iguales a los de leucina y una concentración de valina dos veces mayores que los de leucina (41).

La ingesta de leucina recomendada varía en cada paciente según su tolerancia, que es la ingesta diaria de leucina que permite un crecimiento

normal y que mantiene unos niveles de leucina plasmática normales. La cantidad de leucina tolerada varía según la edad del paciente, el crecimiento, la ingesta calórica y la actividad residual in vivo del complejo BCKDH (41).

Cualquier niño con una dieta restrictiva de aminoácidos está en riesgo de desnutrición proteica, por lo que es necesario garantizar el aporte necesario de BCAA, así como de otros aminoácidos que compiten con la leucina en el transporte a través de la barrera hematoencefálica. Por otro lado, las fórmulas administradas pueden no aportar cantidades suficientes de otros componentes, como zinc, selenio, ácidos grasos omega-3 y otros micronutrientes, siendo necesarios suplementos específicos. La supervisión por el médico y dietista ha de ser estrecha para monitorizar los niveles de aminoácidos en sangre, un crecimiento y desarrollo psicomotor adecuados y realizar los ajustes pertinentes en la dieta (41, 42).

- Tiamina

Las dosis utilizadas son individualizadas y pueden variar desde 10 hasta 1000 mg/día. A pesar de que la existencia de la variante sensible a tiamina es controvertida (41), algunos autores recomiendan la administración de al menos 50 mg de tiamina para todas las formas de la enfermedad (44, 49), otros autores proponen una prueba de 4 semanas con 50-100 mg/día (41).

- Trasplante hepático ortotópico

Aunque se precisa una valoración individualizada, generalmente sólo son considerados aptos aquellos pacientes con un déficit grave del enzima BCKDH y/o en los que no es posible el manejo con el tratamiento habitual. Se ha observado que en los pacientes con MSUD sometidos a trasplante hepático, los niveles de leucina permanece 2 veces por encima de los valores normales (al igual que antes del trasplante), aunque sin restricción proteica, y que las concentraciones de leucina permanecen reguladas durante los periodos con riesgo de descompensación (infecciones, cirugía...). La supervivencia de estos pacientes, libres de enfermedad, es de aproximadamente el 100%. Además, se han practicado con éxito trasplantes en dominó, en los que el hígado extraído al paciente con MSUD se implanta en otro paciente candidato a trasplante que no presenta dicha enfermedad (80-84).

- Prevención y manejo urgente de las descompensaciones metabólicas (41, 42, 44, 49)

Situaciones como las infecciones o el ayuno prolongado pueden desencadenar crisis, por lo que se debe advertir y enseñar a los padres a identificar

síntomas de descompensación metabólica (somnia, agitación, cambios sutiles en el comportamiento...) y a manejar estos episodios, ya que es necesario un tratamiento precoz. Con el fin de evitar el catabolismo proteico, el tratamiento específico en estos casos consiste en la ingesta de fórmulas alimentarias específicas, libres de BCAA y altamente calóricas, a intervalos cortos. Si el tratamiento domiciliario fracasa (a menudo debido a vómitos) es necesario el ingreso del paciente y el inicio de tratamiento enteral o parenteral, junto con suplementos de isoleucina, valina, otros aminoácidos esenciales y glutamina, así como insulina para el control glucémico, diálisis para reducir los niveles de BCAA y otras medidas de soporte, si son necesarias. Un punto clave en el tratamiento de los episodios agudos es tratar la causa desencadenante, en su mayoría infecciones.

Dada la importancia de realizar un estrecho control del edema cerebral, las técnicas de imagen y los signos/síntomas de aumento de presión intracraneal y hernia cerebral forman parte en la monitorización del paciente. Durante la hospitalización es frecuente la aparición de pancreatitis 2-3 días tras el ingreso, una vez los niveles de leucina han vuelto a la normalidad, y las infecciones nosocomiales por *Candida species*.

- Embarazo

En mujeres con MSUD es posible un embarazo y parto normales. Durante la gestación es preciso un control metabólico estricto para evitar descompensaciones y niveles elevados de leucina en sangre, ya que es probable que sean teratogénicos. El periodo post-parto es especialmente peligroso para la madre ya que el estrés del parto y los cambios sufridos en el organismo suponen un riesgo de descompensación (41, 85).

6.2. Evaluación de diferentes programas de cribado de la enfermedad

6.2.1. Tasa de detección de la enfermedad

En la tabla 5 se puede ver la incidencia estimada de MSUD al nacimiento, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los diferentes programas de cribado incluidos en esta revisión. Sin embargo, esta incidencia no es la real debido a que se omiten todos aquellos casos de MSUD fallecidos antes de realizar la prueba de cribado y aquellos falsos negativos no detectados tras realizar la prueba. Por ello, sería mejor utilizar el término de tasa de detección de un programa de cribado, entendiendo por tal, el número de neonatos a los que se necesita realizar la prueba para detectar un caso de enfermedad.

Los resultados son aproximados, teniendo en cuenta, además, el solapamiento que existe entre los estudios de algunos países. La incidencia global mundial es de 1 caso por cada 141 268 nacimientos (0,71 casos por 100 000 recién nacidos). En Europa, la incidencia de MSUD es similar a la mundial, con 1 caso por cada 143 844 nacimientos (0,70 casos por 100 000 nacimientos), variando desde 1:46 702 en España (56) hasta 1:504 049 en Dinamarca, Islas Feroe y Groenlandia (58). La incidencia en América es menor que la europea, influida por el estudio de Frazier et al. (39) en el que únicamente obtuvieron un caso tras el cribado de casi un millón de niños. La incidencia en Asia es superior a la media, con variaciones que van desde 1:4598 en Malasia (74) hasta 1:169 000 en China (69). Oceanía tiene una incidencia un poco menor que la europea (1:160 885) y Oriente Medio unas elevadas tasas de detección, aunque en los dos estudios incluidos las poblaciones cribadas fueron pequeñas.

Tabla 5. MSUD: Número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento

Estudio	Lugar	Periodo Estudio	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN
EUROPA						
Nennstiel-Ratzel et al. ^a	Alemania	2004-2010	31	4 705 306	1:151 784	0,66
Harms et al. 2011 (60)	Alemania	2005-2008	17	2 758 633	1:162 273	0,62
Lindner et al. 2011 (61)	Alemania (3 estados en el sudoeste) ^b	1999-2009	7	1 084 195	1:154 885	0,65
Fingerhut et al. 2009 (68)	Alemania (Baviera)	1999-NE	12	1 600 000	1:133 000	0,75
Hoffmann et al. 2004 (77)	Alemania (Baviera y Baden-Württemberg)	1999-2000	3	382 247	1:127 416	0,79
Schulze et al. 2003 (79)	Alemania (Baden-Württemberg)	1998-2001	2 ^c	250 000	1:125 000	0,80
Kasper et al. 2010 (62)	Austria	2002-2009	2	622 489	1:311 245	0,32
Lund et al. 2012 (58)	Dinamarca, Islas Feroe y Groenlandia	2002-2011	1	504 049	1:504 049	0,20
Programa gallego de cribado de metabolopatías (56)	España (Galicia)	2001-2011	5	232 011	1:46 402	2,16
Couce et al. 2011 (86) ^d	España (Galicia)	2000-2010	4	210 165	1:52 541	1,90
Juan-Fita et al. 2012 (59)	España (Murcia)	2007-2010	1	71 595	1:71 595	1,40
Loukas et al. 2010 (63)	Grecia	2007-2009	0	45 000	-	-
La Marca et al. 2008 (71)	Italia (Toscana)	2002-2004	0	160 000	-	-
Quental et al. 2010 (65)	Portugal	2004-2009	5 ^e	434 000	1:86 800	1,15
Vilarinho et al. 2010 (66)	Portugal	2005-2008	3	316 243	1:105 141	0,95
Votava et al. 2011 (87)	República Checa	2002-2010	1	145 404	1:145 404	0,69
Total Europa			94	13 521 337	1:143 844	0,70

Estudio	Lugar	Periodo Estudio	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN
AMÉRICA						
Puckett et al. 2010 (36)	Estados Unidos (California)	2005-2009	17	2 200 000	1:129 412	0,77
Matern et al. 2007 (52)	Estados Unidos (Minnesota)	2004-2007	0	204 281	-	-
Feuchtbaum et al. 2006 (75)	Estados Unidos (California)	2002-2003	2	353 894	1:176 947	0,57
Frazier et al. 2006 (39)	Estados Unidos (Carolina del Norte)	1997-2005	1	944 078	1:940 078	0,11
Comeau et al. 2004 (78)	Estados Unidos (Massachusetts)	1999-2003	2	472 254	1:236 127	0,42
Torres-Sepúlveda et al. 2008 (72)	México	2002-2004	0	42 264	-	-
Total América			22	4 216 771	1:191 671	0,52
ASIA						
Han et al. 2009 (69)	China	2001-2008	1	169 261	1:169 261	0,59
Gu et al. 2008 (70)	China	2003-2007	1	116 000	1:116 000	0,86
Yoon et al. 2005 (76)	Corea del Sur	2001-2004	2	79 179	1:39 590	2,53
Abdul Rahman et al. 2007 (74)	Malasia	2006-2008	3 ^f	13 793	1:4598	21,71
Niu et al. 2010 (64)	Taiwán	2000-2009	13	1 321 123	1:101 625	0,98
Huang et al. 2006 (53)	Taiwán	2001-2004	2	199 922	1:99 961	1,00
Total Asia			22	1 899 278	1:86 331	1,16
OCEANÍA						
Bhattacharya et al. 2009 (67)	Australia	1998-2008	8 ^a	1 000 000	1:125 000	0,80
Wilcken et al. 2009 (54)	Australia	1998-2002	3 ^b	461 500	1:153 833	0,65
Wilson et al. 2007 (55)	Australia	2004-2006	1	270 000	1:270 000	0,37
	Nueva Zelanda		1	175 000	1:175 000	0,57
Wilson et al. 2012 (57)	Nueva Zelanda	2006-2009	0	185 000	-	-
Total Oceanía			13	2 091 500	1:160 885	0,62
ORIENTE MEDIO						
Abdel-Hamid et al. 2007 (38)	Kuwait	2004-2006	1	1158	1:1158	86,36
Lindner et al. 2007 (73)	Qatar	2003-2006	2	25 214	1:12 607	7,93
Total Oriente Medio			3	26 372	1:8791	11,38
TOTAL MUNDIAL			154	21 755 258	1:141 268	0,71

Fuente: Elaboración propia. a Elaboración propia a partir de los datos anuales 2004-2010 del Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-screening (DGNS); b Baden-Württemberg, Rhineland-Palatinate, North Rhine-Westphalia; c Un caso era forma clásica y otro una variante; d Todos los casos pertenecen al Programa gallego de cribado de metabolopatías; e Los cinco casos eran formas clásicas de la enfermedad; f Uno de los tres casos era una deficiencia de E3; g Dos casos de MSUD intermedia/intermitente; h Dos casos de MSUD intermedia.

6.2.2. Sensibilidad y especificidad de la prueba

Por sensibilidad se entiende la capacidad de un test para detectar una determinada enfermedad o, dicho de otra forma, la probabilidad de que en una persona enferma se obtenga un test de resultado positivo. Por contra, la especificidad se define como la capacidad de un test para detectar a las personas sanas, o como la probabilidad de que en una persona sana se obtenga un resultado negativo. La excelencia de un test se mide fundamentalmente por su sensibilidad y especificidad, y en los programas de cribado deben ser muy elevadas.

En la tabla 6 se muestran los valores de sensibilidad y especificidad obtenidos por diferentes programas de cribado de MSUD. La sensibilidad obtuvo elevados valores excepto en tres estudios (39, 54, 75), mientras que la especificidad fue cercana a 100 en todos los casos. Frazier et al. (39) no detectaron ningún verdadero positivo de MSUD, aunque sí un caso de MSUD intermitente y en Wilcken et al. (54) se detectaron 2 falsos negativos, también de MSUD intermedia/intermitente. El falso negativo detectado en Feuchtbaum et al. (75) hubiese sido detectado con el nuevo umbral adoptado por el programa de cribado.

Tabla 6. MSUD: Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de programas de cribado

Estudio	Población cribada	Sens.	Esp.	VPP	VPN
Nennstiel-Ratzel et al. ^a	4 705 306	96,87	99,98	4,78	99,99
Lund et al. 2012 (58)	504 049	100	99,99	3,85	100
Niu et al. 2010 (64)	1 321 123	100	99,86	0,70	100
Puckett et al. 2010 (36)	2 200 000	85	-	-	-
Bhattacharya et al. 2009 (67)	1 000 000	75	-	-	-
Fingerhut et al. 2009 (68)	1 600 000	100	-	36	-
Wilcken et al 2009 (54)	461 500	33,33	-	-	-
Feuchtbaum et al. 2006 (75)	353 894	50	99,98	2,5	99,99
Frazier et al. 2006 (39)	239 415	0	100	-	99,99
Comeau et al. 2004 (78)	472 255	-	-	1,12	-
Schulze et al. 2003 (79)	250 000	100	99,99	8,0	-

Fuente: Elaboración propia.

Esp.: Especificidad; Sens.: Sensibilidad; VPN: Valor Predictivo Negativo; VPP: Valor Predictivo Positivo.

^a Elaboración propia a partir de los datos anuales 2004-2010 del Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening (DGNS).

6.2.3. Tasa de falsos positivos y VPP

La tasa de falsos positivos de un programa de cribado se expresa como el porcentaje de pacientes que ha resultado positivo en la prueba y en los que sin embargo se ha descartado la presencia de la enfermedad. A fin de obtener una comparación objetiva entre estudios, en esta revisión se ha considerado falso positivo todo caso que requiriese realizar pruebas confirmatorias posteriores al análisis de la muestra de sangre inicial. La tasa de falsos positivos es muy importante ya que, por ejemplo, en un hipotético programa de cribado de 100 000 nacimientos al año, un valor de 0,1% supondría la revisión de 8 falsos positivos mensuales, mientras que una tasa de falsos positivos del 3% supondría revisar 250 casos.

Para Rinaldo et al. (88), la tasa de falsos positivos de un programa de cribado no debería ser superior al 0,3%. En la tabla 7 se puede ver el número absoluto y porcentaje de falsos positivos en diferentes programas de cribado.

Tabla 7. MSUD: Número absoluto y porcentaje de falsos positivos.

Estudio	Población	VP	FP	%FP	VPP
Nennstiel-Ratzel et al. ^a	4 705 306	31	617	0,0131	4,78
Lund et al. 2012 (58)	504 049	1	25	0,0050	3,85
Niu et al. 2010 (64)	1 321 123	13	1857	0,1406	0,70
Puckett et al. 2010 (36)	2 200 000	17	-	-	-
Bhattacharya et al. 2009 (67)	1 000 000	6	-	-	-
Fingerhut et al. 2009 (68)	1 600 000	12	-	-	36
Wilcken et al. 2009 (54)	461 500	1	-	-	-
Feuchtbaum et al. 2006 (75)	353 894	1	39	0,0110	2,5
Frazier et al. 2006 (39)	239 415	0	0	0,000	-
Comeau et al. 2004 (78)	472 255	2	177	0,0375	1,12
Schulze et al. 2003 (79)	250 000	2	23	0,0092	8,0
Total	7 846 042	50	2738	0,0349	1,79

Fuente: Elaboración propia.

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

a Elaboración propia a partir de los datos anuales 2004-2010 del Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening (DGNS).

Feuchtbaum et al. (75) utilizaron inicialmente umbrales de valina y de leucina\isoleucina; sin embargo, el de valina fue suprimido debido a que generaba un número muy importante de falsos positivos. Posteriormente implementaron un nuevo método con un umbral de leucina de 300 $\mu\text{mol/l}$ y un cociente de leucina/alanina $>1,75$. Con este método hubieran detectado todos los casos con un porcentaje de falsos positivos aceptable.

Se ha observado que el uso de cocientes como Xleu/Phe, Xleu/Ala y otros aminoácidos ayuda a realizar un cribado más preciso que utilizando únicamente Xleu (36, 42, 46, 89).

Con el fin de disminuir el número de falsos positivos, algunos laboratorios están utilizando un método de cribado binario con LC-MS/MS, midiendo en la misma muestra de sangre, la leucina, isoleucina, aloisoleucina e hidroxiprolina (50-52). Se ha observado que con este método el tiempo de análisis de la muestra es mucho menor que con HPLC y sus resultados comparables (50, 51). Una propuesta sería realizar primero cribado con MS/MS y a los casos que superen los umbrales realizarles la LC-MS/MS; con este modelo Oglesbee et al. (50) calculan que la LC-MS/MS para medir los niveles de aloisoleucina se realizaría en un 0,45% de las muestras totales (50).

En el cribado de 1,6 millones de niños realizado por Fingerhut et al. (68), ninguno de los falsos positivos pudo ser atribuido a una elevación de hidroxiprolina, por lo que no parece que ésta pueda ser una importante causa de falsos positivos.

El valor predictivo positivo de un test es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test, y algunos autores abogan por la utilización del VPP como mejor indicador. En este sentido, la sensibilidad y la especificidad de una prueba diagnóstica definen su validez, independientemente de la prevalencia de la enfermedad en la población en la que se realizó el cribado, aunque su información no sirve para tomar una decisión clínica. Sin embargo, los valores predictivos positivos o negativos de una prueba diagnóstica son más útiles para tomar decisiones clínicas, aunque por contra, dependen mucho de la prevalencia de la enfermedad (39, 90).

Según algunos autores, el VPP de un programa de cribado debería ser mayor del 20% (88). Como vemos en la tabla 7, el VPP para el conjunto de estudios incluidos es de solo el 1,79%, influido por el elevado número

de falsos positivos obtenidos. El elevado valor del VPP del estudio de Fingerhut et al. (68) es un ejemplo de que la validez y VPP de una prueba de cribado depende del protocolo utilizado.

6.2.4. Falsos negativos de la prueba

En total se observaron diez casos de falsos negativos en los estudios incluidos en esta revisión (tabla 9). De ellos, los 2 casos de Bhattacharya et al. (67) fueron de MSUD intermedia/intermitente y los 2 casos de Wilcken et al. (54) parecen corresponderse con esos dos mismos casos descritos por Bhattacharya et al. (67). Los dos niños fueron identificados a los 24 y 27 meses de vida con leucina plasmática de 1078 y 1209 $\mu\text{mol/l}$, respectivamente. Los niveles de Xleu en el momento del cribado fueron $<330 \mu\text{mol/l}$ y tras el diagnóstico presentaron deficiencia intelectual.

Como ya se ha explicado anteriormente, el falso negativo detectado por Feuchtbaum et al. (75) se hubiese detectado con el nuevo umbral adoptado tras la revisión de los metabolitos y umbrales utilizados en el cribado.

Frazier et al. (39) encontraron un falso negativo de MSUD en el periodo de estudio de 1997 a 2005 (994 078 recién nacidos), sin embargo no especificaron a qué año se corresponde. Para mostrar el peor escenario, este falso negativo ha sido incluido en la tabla de resultados, que corresponde únicamente al 2003-2004 (239 415 recién nacidos). El caso se trataba de una paciente con MSUD intermitente que a los 4 años de edad presentó vómitos, acidosis y alteración de conciencia. En ese momento, sus BCAA estaban extremadamente elevados y la aloisoleucina presente. Su muestra de cribado neonatal fue tomada a las 27h de vida y los niveles de valina eran 107 $\mu\text{mol/l}$, por debajo del límite.

Puckett et al. (37) recogen los casos de 3 falsos negativos de pacientes con MSUD intermedia/intermitente, en los que los niveles de Xleu fueron demasiado bajos para dar positivo en el cribado. Los casos son descritos con más detalle en el anexo 7 y corresponden a los pacientes 3, 4 y 5.

En las tablas 8 y 9 se pueden ver las características y parámetros de validez analítica de los programas de cribado de MSUD.

6.2.5. Beneficios del cribado de MSUD

Se ha observado que la falta de tratamiento de la enfermedad hace los pacientes con MSUD no lleguen a disfrutar de una vida autónoma y que de adultos carezcan de pareja estable y/o hijos y que a menudo estén sin empleo o que trabajen en puestos de baja cualificación (91, 92).

El pronóstico de la enfermedad a largo plazo parece depender del tiempo de exposición a altas concentraciones de aminoácidos ramificados en sangre, especialmente leucina. Así, Hoffmann et al. (93) observaron una relación inversa entre los niveles plasmáticos de leucina y el nivel intelectual del paciente, evaluando retrospectivamente dichos niveles en 24 pacientes durante los seis primeros años de edad. También se ha visto una relación inversa entre el cociente intelectual (CI) alcanzado en la infancia y la edad de diagnóstico. Kaplan et al. (94) evaluaron el coeficiente intelectual en 16 niños con MSUD, comparando los resultados si la enfermedad fue diagnosticada antes o después de la aparición de síntomas y utilizando como controles a hermanos y familiares no afectados. En los niños con MSUD, el CI fue de 78 ± 24 , aunque se diferenciaron dos grupos, unos con CI normal (mayor de 84) en aquellos en los que la enfermedad se diagnosticó a los 3,5 días de edad, y un segundo grupo con CI menor al normal en aquellos en los que el diagnóstico se realizó a los 10 días de edad. Además, la media del cociente intelectual fue menor en pacientes diagnosticados sintómicamente que en los diagnosticados en una fase presintomática. Para los autores existe la posibilidad de alcanzar un desarrollo cognitivo normal si los niveles plasmáticos de leucina se mantienen a largo plazo cercanos a la normalidad.

En otro estudio en el que se compararon 10 pacientes con MSUD clásica detectados mediante cribado con otros 10 pacientes diagnosticados clínicamente, se observó que el cribado neonatal permite que los niveles de leucina en el momento del diagnóstico sean menores que si se realiza un diagnóstico clínico. Ello hace que el tratamiento de detoxificación se pueda instaurar más temprano, evitando en muchos casos la aparición de crisis de encefalopatía neonatal y mejorando los resultados clínicos de los pacientes (95). Por otra parte, es muy importante una estricta adherencia al tratamiento, ya que se ha visto que reduce los ingresos hospitalarios en un 64% (41).

Por último, en 14 pacientes adultos con MSUD se observó que la edad de diagnóstico es un predictor del coeficiente de inteligencia alcanzado de adulto, aunque no se vio una correlación entre el cociente intelectual y los niveles medios de leucina (96).

Resumen sobre el cribado de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD)

- La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (*maple syrup urine disease, MSUD*) es una enfermedad metabólica hereditaria autosómica recesiva causada por una deficiencia del complejo enzimático mitocondrial deshidrogenasa de cetoácidos de cadena ramificada (BCKDH).
- La incidencia estimada es aproximadamente de 1:140 000 nacimientos aunque con grandes variaciones, siendo mayor en ciertos grupos étnicos. La prevalencia estimada es elevada, con 15,6 casos por 100 000 habitantes.
- En la forma clásica de la enfermedad (75-80% de los casos), los síntomas y signos suelen aparecer en los primeros días de vida, con cetoacidosis, irritabilidad, letargia, hipotonía del tronco e hipertoniía de extremidades y movimientos de “boxeo y pedaleo.” Sin tratamiento pueden fallecer a los 7-10 días. Pasado el periodo neonatal, las situaciones de estrés pueden precipitar crisis metabólicas. En la forma intermedia los niños comienzan a presentar retraso psicomotor y del desarrollo entre los 5-6 meses y los 6-7 años de edad. En la forma intermitente, los pacientes tienen un crecimiento y desarrollo psicomotor normales durante la infancia y las crisis metabólicas pueden aparecer a cualquier edad. En la forma sensible a la tiamina los pacientes no presentan síntomas en el periodo neonatal y su presentación es similar a la forma intermedia, sin crisis de encefalopatía aguda y predominando el retraso psicomotor, observándose una buena respuesta a la administración de dosis farmacológicas de tiamina. La deficiencia de la subunidad E3 del complejo enzimático BCKDH es una forma muy poco frecuente y los síntomas suelen comenzar hacia el segundo mes de vida, con deterioro neurológico progresivo similar a la forma intermedia.
- Sin tratamiento, los neonatos que presentan la forma clásica de la enfermedad presentan una elevada mortalidad. En estos pacientes son frecuentes la discapacidad intelectual leve o moderada, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, los trastornos del movimiento y la osteoporosis.
- El diagnóstico de la enfermedad se realiza mediante análisis de ácidos orgánicos en plasma y orina. La elevación de aloisoleucina

plasmática es patognomónica. La confirmación se realiza mediante secuenciación de los genes que codifican el enzima BCKDH. El cribado de la enfermedad se realiza con MS/MS con la que se cuantifican los valores de valina, leucina e isoleucina en sangre. Es posible no detectar formas intermitentes de MSUD.

- El tratamiento consiste en una dieta exenta de aminoácidos ramificados y con aporte de alimentos de bajo contenido proteico, como verduras, hortalizas y frutas. Se suele suplementar con tiamina y es importante la prevención y el manejo urgente de las descompensaciones metabólicas.
- La sensibilidad obtuvo elevados valores excepto en tres estudios, mientras que la especificidad fue cercana a 100 en todos los casos. El VPP fue de sólo el 1,79% y se observaron diez casos de falsos negativos. Tanto la sensibilidad como el VPP dependen claramente del protocolo de cribado. Con el fin de disminuir el número de falsos positivos, se está utilizando un método de cribado binario con LC-MS/MS, midiendo leucina, isoleucina, aloisoleucina e hidroxiprolina en la misma muestra de sangre.
- No se ha encontrado evidencia de que el cribado de MSUD reduzca la mortalidad. Respecto a la morbilidad, hay evidencia directa de que en los pacientes sometidos a cribado neonatal, los niveles de leucina en el momento del diagnóstico son menores que cuando éste se realiza mediante la clínica. Ello lleva a que el tratamiento de detoxificación se pueda instaurar de forma precoz, previniendo la aparición de crisis de encefalopatía neonatal y mejorando los resultados clínicos de los pacientes, especialmente su desarrollo intelectual.

Tabla 8. MSUD: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (I).

Estudio	Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	Puntos de corte (µmol/l)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 recién nacidos
Programa gallego de cribado de metabopatías (56)	España (Galicia)	2001-2011	Hasta Dic.2002: 5º-8º día Dic.2002-2011: 3ª día 48h tras la ingesta	Xleu 381 Val 391	5	232 011	1:46 402	2,16
Nennstiel-Ratzel et al. ^a	Alemania	2004-2010	36-72h	-	31	4 705 306	1:151 784	0,66
Wilson et al. 2012 (57)	Nueva Zelanda	2006-2009	2º día	-	0	185 000	-	-
Lund et al. 2012 (58)	Dinamarca, Islas Feroe y Groenlandia	2002-2011	Antes de Feb 2009: 4º-9º día (mediana=5) Después: 2º-3º día (mediana 2,5 días)	Inicio: Xleu 299; Xleu/Phe 4,65 ó Xleu/Ala 0,65. Final: Xleu 400; Xleu/Phe 4,7 ó Xleu/Ala 1,2	1	504 049	1:504 049	0,20
Juan-Fita et al. 2012 (59)	España (Murcia)	2007-2010	3º día o a las 48h tras la ingesta	Leu\Leu 294,163	1	71 595	1:71 595	1,40
Couce et al. 2011 (66) ^b	España (Galicia)	2000-2010	2000-2002: 5º-8º día 2003-2010: 3ª día	-	4	210 165	1:52 541	1,90
Harms et al. 2011 (60)	Alemania	2005-2008	36-72h	-	17	2 758 633	1:162 273	0,62
Lindner et al. 2011 (61)	Alemania (3 estados en el sudoeste) ^c	1999-2009	<2002 3º-5º día ≥2002 36-72h	-	7	1 084 195	1:154 885	0,65
Votava et al. 2011 (67)	República Checa	2002-2010	-	-	1	145 404	1:145 404	0,69
Kasper et al. 2010 (62)	Austria	2002-2009	36-72h	-	2	622 489	1:311 245	0,32

Estudio	Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	Puntos de corte (µmol/l)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 recién nacidos
Loukas et al. 2010 (63)	Grecia	2007-2009	72h	Xleu 245 Val 290 Ala 900 Xleu/Phe 5,00 Xleu/Ala 1,28	0	45 000	-	-
Niu et al. 2010 (64)	Taiwán	2000-2009	24h después de la 1ª toma o 48h de vida (pero no más tarde de las 72h)	(Borde/line/Positivo) CFH y TIP: Leu/le 300/600 NTUH: Leu/le 217/330	13	1 321 123	1:101 625	0,98
Puckett et al. 2010 (66)	Estados Unidos (California)	2005-2009	12h-6 días	Xleu 200 Leu/Ala 1,5	17	2 200 000	1:129 412	0,77
Quental et al. 2010 (65)	Portugal	2004-2009	3º-6º día	Xleu 342 Val 350	5 ^d	434 000	1:86 800	1,15
Vilainho et al. 2010 (66)	Portugal	2005-2008	3º-6º día	Xleu 342 Val 350	3	316 243	1:105 141	0,95
Bhattacharya et al. 2009 (67)	Australia	1998-2008	48-72h	Xleu 499	8 ^º	1 000 000	1:125 000	0,8
Fingerhut et al. 2009 (68)	Alemania (Baviera)	1999-NE	36-72h	Mayores: Xleu 217; Xleu/Phe 4,3; Xleu/Ala 1,0 Menores: Val 250; Val/Phe 4,9; Ala 625; Fq 3,9	12	1 600 000	1:133 000	0,75
Han et al. 2009 (69)	China	2001-2008	48-72h	-	1	169 261	1:169 261	0,59
Wilcken et al. 2009 (54)	Australia	1998-2002	48-72h	Leu/le 500	3 ^f	461 500	1:153 833	0,65
Gu et al. 2008 (70)	China	2003-2007	3 días	-	1	116 000	1:116 000	0,86
La Marca et al. 2008 (71)	Italia (Toscana)	2002-2004	48-72h	Val 210 lle/Leu 195	0	160 000	-	-
Torres-Sepúlveda et al. 2008 (72)	México	2002-2004	>24	Leu/le 450	0	42 264	-	-
Abdel-Hamid et al. 2007 (38)	Kuwait	2004-2006	-	-	1	1 158	1:1158	86,36
Lindner et al. 2007 (73)	Qatar	2003-2006	36-72h	-	2	25 214	1:12 607	7,93

Estudio	Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	Puntos de corte ($\mu\text{mol/l}$)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 recién nacidos
Matern et al. 2007 (52)	Estados Unidos (Minnesota)	2004-2007	-	-	0	204 281	-	-
Abdul Rahman et al. 2007 (74)	Malasia	2006-2008	24h-7 días	-	3 ^a	13 793	1:4598	21,705
Wilson et al. 2007 (55)	Nueva Zelanda Australia	2004-2006	- >48h	- LeuVlle 500	1 1	175 000 270 000	1:175 000 1:270 000	0,57 0,37
Huang et al. 2006 (53)	Taiwán	2001-2004	>48h y 24h desde primera ingesta	LeuVlle 171,66 Val 139,23	2	199 922	1:99 961	1,00
Feuchtbauer et al. 2006 (75)	Estados Unidos (California)	2002-2003	-	LeuVlle 300 LeuVAla 1,75	2	353 894	1:176 947	0,57
Frazier et al. 2006 (39)	Estados Unidos (Carolina del Norte)	1997-2005	>24h (media 39h)	(A partir de 2003) Val 275 Xleu-450	1	944 078	1:940 078	0,11
Yoon et al. 2005 (76)	Corea del Sur	2001-2004	48-72h (95% antes de 72h)	LeuVlle 402 Val 438	2	79 179	1:39 590	2,53
Hoffmann et al. 2004 (77)	Alemania (Baviera y Baden-Württemberg)	1999-2000	-	-	3	382 247	1:127 416	0,79
Comeau et al. 2004 (78)	Estados Unidos (Massachusetts)	1999-2003	Alcanzan 2500g de peso	Xleu 373 Xleu/Phe 5	2	472 254	1:236 127	0,42
Schulze et al. 2003 (79)	Alemania (Baden-Württemberg)	1998-2001	3º-7º día (mediana 5)	LeuVlle 490 Val 390	2 ⁿ	250 000	1:125 000	0,8

Fuente: Elaboración propia.

Ala: Alanina; CFH: Chinese Foundation of Health; Fq: Fisher-Quotient [(Xleu-Va)/(Phe-Tyr)]; Ile: Isoleucina; Leu: Leucina; LeuVlle: Xleu; NE: No especificado; NTUH: National Taiwan University Hospital; Phe: Fenilalanina; TIP: Taipei Institute of Pathology; Tyr: Tirosina; Val: Valina; Xleu: Leucina/Isoleucina/Albsoleucina.

a Elaboración propia a partir de los datos anuales 2004-2010 del Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (DGNS); b Todos los casos pertenecen al Programa gallego de cribado de metabolopatías, el cual comenzó en el segundo semestre de 2000 aunque sólo aporta datos desde el 2001; c Baden-Württemberg, Rheinland-Pfalz, North Rhine-Westphalia; d Los cinco casos eran formas clásicas de la enfermedad; e Dos casos de MSUD intermedia/intermitente; f Dos casos de MSUD intermedia; g Uno de los tres casos era una deficiencia de E3; h Un caso era forma clásica y otro una variante.

Tabla 9. MSUD: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (II).

Estudio	Periodo	Edad de cribado	Puntos de corte (µmol/l)	Población cribada	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN
Nennstiel-Ratzel et al. ^a	2004-2010	36-72h	-	4 705 306	4 704 657	31	1	617	0,0131	96,87	99,98	4,78	99,99
Lund et al. 2012 (58)	2002-2011	Antes de Feb. 2009: 4 ^o -9 ^o día (mediana=5) Después: 2 ^o -3 ^o día (mediana 2,5 días)	Al inicio: Xleu 299 Xleu/Phe 4,65 ó Xleu/Ala 0,65 Al final: Xleu 400 Xleu/Phe 4,7 ó Xleu/Ala 1,2	504 049	504 023	1	0	25	0,0050	100	99,99	3,85	100
Niu et al. 2010 (64)	2000-2009	24h después de la 1 ^a toma o 48h de vida (pero no más tarde de las 72h)	(Borderline/Positivo) CFH y TIP: Leu/Val 300/600 NTUH: Leu/Val 217/330	1 321 123	1 319 253	13	0	1857	0,1406	100	99,86	0,70	100
Puckett et al. 2010 (36)	2005-2009	12h-6 días	Xleu 200 Leu/Ala 1,5	2 200 000	-	17	3 ^b	-	-	85	-	-	-
Bhattacharya et al. 2009 (67)	1998-2008	48-72h	Xleu 499	1 000 000	-	6	2 ^b	-	-	75	-	-	-
Fingerhut et al. 2009 (68)	1999-NE	36-72h	Mayores: Xleu 217; Xleu/Phe 4,3; Xleu/Ala 1,0 Menores: Val 250; Val/Phe 4,9; Ala 625; Fq 3,9	1 600 000	-	12	0	-	-	100	-	36	-
Wilcken et al. 2009 (54)	1998-2002	48-72h	-	461 500	-	1	2 ^b	-	-	33,33	-	-	-
Feuchtbaum et al. 2006 (75)	2002-2003	-	Leu/Val 500 Leu/Ala 1,75	353 894	353 863	1	1	39	0,0110	50	99,98	2,5	99,99
Frazier et al. 2006 (39)	2003-2004	>24h	(A partir de 2003) Val 275 Xleu 450	239 415	239 414	0	1 ^c	0	0,000 0	0	100	-	99,99
Comeau et al. 2004 (78)	1999-2003	Alcanzan 2500g de peso	Xleu 373 Xleu/Phe 5	472 255	-	2	-	177	0,0375	-	-	1,12	-
Schuize et al. 2003 (79)	1998-2001	3 ^o -7 ^o día (mediana 5)	Leu/Val 490 Val 390	250 000	249 975	2	0	23	0,0092	100	99,99	8,0	-

Fuente: Elaboración propia.

%FP: Porcentaje de Falsos Positivos; Ala: Alanina; CFH: Chinese Foundation of Health; Esp.: Especificidad; FP: Falsos Positivos; Fq: Fisher-Quotient [(Xleu+Val)/(Phe/Tyr)]; Ile: Isoleucina; Leu: Leucina; Leu/Val: Xleu/NE; No especificado; NTUH: National Taiwan University Hospital; Phe: Fenilalanina; Sens.: Sensibilidad; TIP: Taipei Institute of Pathology; Val: Valina; VN: Verdaderos Negativos; VP: Verdaderos Positivos; VPN: Valor Predictivo Negativo; VPP: Valor Predictivo Positivo.
a Elaboración propia a partir de los datos anuales 2004-2010 del Deutsche Gesellschaft für Neugeborenscreening (DGNS), b MSUD intermedia/intermitente.c Aunque Frazier et al. encontraron 1 falso negativo de MSUD intermitente entre 1997 y 2005, no especifican en qué año ocurrió.

7. Homocistinuria debida a deficiencia de cistationina β -sintasa

Número de Orphanet: ORPHA394	CIE-10: E72.1
Sinónimos: Deficiencia de Cistationina beta-sintasa, Homocistinuria debida a deficiencia de cistationina beta-sintasa, Homocistinuria clásica.	OMIM: 236200
Prevalencia: 1-9 / 1 000 000	UMLS: –
Herencia: Autosómica recesiva	MeSH: –
Edad de inicio: Infancia	MedDRA: –
	SNOMED CT: –

Las homocistinurias son un conjunto de enfermedades en las que se produce una alteración en el metabolismo de la homocisteína (Hcy). Aunque existen varios defectos que pueden provocarla, la forma clásica y más frecuente consiste en un defecto del enzima CBS (cistationina β -sintasa), encargado de transformar la homocisteína en cistationina en el ciclo de catabolismo de la metionina (Met). La importancia de la producción de cistationina en nuestro organismo radica en que se transforma en cisteína, precursora del glutatión (importante antioxidante) y de la taurina (neurotransmisor) (97). El sistema vascular, ocular, nervioso y esquelético son los más afectados en esta enfermedad, debido principalmente a la acumulación de homocisteína.

7.1. Características de la enfermedad

7.1.1. Prevalencia de la enfermedad e incidencia al nacimiento

La prevalencia estimada de homocistinuria es de 0,4 casos por 100 000 habitantes (37) (se calcula multiplicando la incidencia al nacer por el cociente entre la esperanza de vida del paciente y la de la población general).

La incidencia estimada al nacimiento es muy heterogénea, desde 1 caso por 3315 recién nacidos en Qatar (98), hasta no detectarse ningún caso en una población de casi 1,5 millones de recién nacidos de Taiwán (64).

7.1.2. Genética y bioquímica de la homocistinuria

El defecto del enzima CBS impide que la homocisteína pueda ser correctamente catabolizada en cistationina por la vía de la trans-sulfuración, por lo que se produce una acumulación en el organismo de homocisteína y metionina y una disminución de cisteína. La acumulación de metionina se debe a la remetilación de la homocisteína gracias a la metionina sintasa (99) o, de forma alternativa, gracias a la cesión del grupo metilo por parte de la betaína (100). El enzima CBS se ayuda del piridoxal 5-fosfato (derivado fosforilado de la vitamina B6 o piridoxina) como cofactor y existen dos fenotipos principales de la enfermedad según la respuesta de los pacientes al administrar esta vitamina en dosis terapéuticas: en los pacientes sensibles a piridoxina, los niveles de homocisteína se reducen al iniciar dicho tratamiento, mientras que en los pacientes no sensibles a piridoxina no se produce este fenómeno.

La homocistinuria es una enfermedad hereditaria de carácter autosómico recesivo, por lo que aquellas poblaciones en las que existe una mayor consanguinidad serán más susceptibles a padecerla. En la actualidad se han identificado más de 140 mutaciones diferentes en el gen CBS, codificado en el brazo largo del cromosoma 21 (21q22.3) y que tiene 23 exones y 25-30 kb (99). Las mutaciones más frecuentes son la p.I278T (c.833T>C) y la p.G307S (c.919G>A). La primera es una mutación de distribución mundial asociada a un fenotipo de homocistinuria sensible a piridoxina (99, 101); algunos autores apuntan a que existe una proporción de pacientes homocigóticos para este gen que permanecen asintomáticos o presentan únicamente algún evento tromboembólico en la edad adulta (de la tercera década de vida en adelante) y por tanto se cree que muchos casos no son diagnosticados (102-106). Por otro lado, la mutación p.G307S está asociada a un fenotipo no sensible a piridoxina (101, 102, 107) y es más frecuente en poblaciones de origen celta, especialmente de Irlanda, aunque también aparece en familias con antepasados escoceses, ingleses, franceses y portugueses (99). En la península ibérica y en algunos países de América del Sur, la mutación más frecuente es la p.T191M (c.572C>T) que representa un 50% de todos los alelos de homocistinuria en España y está asociado a un fenotipo no sensible a piridoxina (108-110).

Como veremos más adelante, el lugar del mundo donde se ha descrito la mayor incidencia de homocistinuria es Qatar, siendo la mutación más frecuente la p.R336C (c.1006C>T), asociada a un fenotipo no sensible a piridoxina y ausencia completa de actividad enzimática de CBS (98, 111).

7.1.3. Historia natural y características clínicas de la enfermedad

En la homocistinuria debida a deficiencia de cistationina β -sintasa, también denominada homocistinuria clásica, los recién nacidos son normales y no es hasta los 2 o 3 años de vida cuando se realiza el diagnóstico, siendo ya el daño irreversible. Las características clínicas son entre otras, miopía, luxación de cristalino, osteoporosis y extremidades largas. Además, se producen alteraciones en el sistema vascular que pueden provocar tromboembolismos y una afectación del sistema nervioso central que hace que un 50% de los pacientes presenten un mayor o menor grado de discapacidad intelectual. El grado de afectación puede variar desde casos graves, cuyas manifestaciones se hacen evidentes en los primeros años de vida, hasta casos con síntomas leves en los que la enfermedad puede pasar desapercibida. Sin tratamiento, un 25% de los pacientes fallecerán antes de los 30 años, generalmente por episodios tromboembólicos.

Como se ha comentado anteriormente, existen dos posibles fenotipos:

- **Sensibles a piridoxina:** Es una forma más leve de la enfermedad, aunque no siempre es así (99). En esta variante, los niveles de homocisteína se reducen al administrar piridoxina.
- **No sensibles a piridoxina:** representan un 50% del total de homocistinurias y es una forma más grave.

Las siguientes manifestaciones clínicas se pueden dar en ambos fenotipos:

Manifestaciones oculares:

La luxación de cristalino y la miopía elevada (>5 dioptrías) son las más frecuentes y están presentes en un 86% de los pacientes en el momento del diagnóstico (112). La luxación de cristalino es una alteración típica en la homocistinuria, por lo que es frecuente que sea el primer signo clínico que haga sospechar la enfermedad. Suele aparecer antes en pacientes no respondedores a vitamina B6 y, sin tratamiento, un 50% la padece antes de los 6 años, mientras que en pacientes respondedores este porcentaje no se alcanza hasta los 10 años (113).

Manifestaciones esqueléticas:

No son apreciables en el nacimiento y es en la infancia cuando se observan los primeros signos, como pies cavos o genu valgo. En la pubertad se empieza a percibir la desproporción entre las extremidades y el tronco y pueden aparecer también deformidades faciales y torácicas (114). Se ha

observado que, en el momento del diagnóstico, la osteoporosis está presente en un 90% de los pacientes (112) y aparece antes en pacientes no respondedores a piridoxina (113).

Manifestaciones vasculares:

El tromboembolismo es la principal causa de muerte en los pacientes con homocistinuria y representa una carga importante en la morbilidad. Puede afectar a grandes y pequeños vasos y ocurrir a cualquier edad. Hasta un 50% de los pacientes presentan algún episodio antes de los 30 años y en ocasiones es el único síntoma, por lo que se sospecha que muchos casos permanecen sin diagnosticar (102-105, 113).

Manifestaciones nerviosas:

La más frecuente es la discapacidad intelectual y a menudo es también el primer síntoma de la enfermedad. Existe una gran variabilidad en el grado de afectación, aunque se ha visto que los pacientes sensibles a piridoxina son menos susceptibles, alcanzando cocientes intelectuales más altos (mediana=78) que los no respondedores (mediana=56) (113).

Aproximadamente, un 51% de los pacientes con homocistinuria presenta algún trastorno psiquiátrico: los más frecuentes son los trastornos de la personalidad (19%), del comportamiento (17%), depresión (10%) y el trastorno obsesivo-compulsivo (5%) (115). Otras manifestaciones del sistema nervioso frecuentes son las convulsiones, que aparecen en un 21% de los pacientes no tratados y suelen hacerlo antes en pacientes no respondedores (99, 113).

7.1.4. Mortalidad y morbilidad

Aproximadamente, el 20% de los pacientes fallece antes de los 30 años (113). Sin tratamiento, tanto en pacientes sensibles como no sensibles a B6, el riesgo de padecer una alteración tromboembólica clínicamente aparente antes de los 20 años es del 30% y de un 50% antes de los 30 años. A partir de los 10 años, el riesgo es de aproximadamente un evento por cada 25 años de vida (113). Asimismo, la probabilidad de no presentar luxación de cristalino antes de los 40 años es de sólo el 3%.

7.1.5. Diagnóstico

Si el diagnóstico es clínico será preciso descartar otras patologías que puedan causar luxación de cristalino, discapacidad intelectual, osteoporosis, alteraciones vasculares, etc. Ciertas características de los pacientes (estatura

elevada, extremidades largas, luxación del cristalino, miopía) pueden hacer sospechar un síndrome de Marfan. Sin embargo, la flexibilidad articular está a menudo disminuida en los pacientes con homocistinuria (99) y su diferenciación en términos bioquímicos es sencilla, ya que los pacientes con síndrome de Marfan presentan niveles normales de homocisteína.

La presentación clínica puede orientar hacia el diagnóstico, pero la certeza no se alcanza hasta realizar los análisis bioquímicos. El diagnóstico se establece mediante la cuantificación de los niveles de homocisteína total en plasma en ausencia de suplemento de piridoxina durante 2 semanas. Asimismo, se puede observar un aumento de homocistina y de metionina en plasma, siendo la homocistina detectable en orina. También son confirmatorios el estudio genético de CBS y la medición de su actividad enzimática en cultivo de fibroblastos (99).

Para diferenciar los casos sensibles a piridoxina de los no respondedores, se realiza un test en el que se administra una carga de piridoxina de 5-10 mg/kg/día durante al menos 2 semanas: si el paciente experimenta una disminución de la homocisteína total en plasma a niveles por debajo de los 50 $\mu\text{mol/l}$ se clasifica como sensible y si no se obtiene respuesta se clasifica como no sensible. También es posible observar una respuesta intermedia, denominándose al paciente respondedor parcial (103). A pesar de que los casos sensibles a piridoxina suelen presentar mayor actividad enzimática que los no sensibles, la determinación de la actividad de CBS no es un método fiable para distinguir los dos fenotipos (99).

Existen algunas enfermedades, como el déficit de metileno-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y los defectos del metabolismo de la cobalamina, que presentan también valores elevados de homocisteína. En estos casos, además de no presentarse el fenotipo característico (97), la metionina no se encuentra elevada y el aumento de homocisteína es generalmente menor que en la homocistinuria causada por deficiencia de CBS (99).

7.1.6. Cribado

Debido a la inestabilidad de la homocisteína, el marcador más utilizado habitualmente para realizar el cribado de homocistinuria es la metionina (64), que se cuantifica en la muestra de sangre del talón mediante MS/MS o cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o LC-MS/MS.

Diferentes causas de hipermetioninemia pueden ser origen de falsos positivos, como las deficiencias de metionina adenosiltransferasa I/III, deficiencia de glicina N-metiltransferasa y S-adenosil homocisteína hidrolasa,

alteraciones hepáticas asociadas a tirosinemia tipo I o galactosemia, así como la ingesta excesiva de metionina debido a una dieta rica en proteínas o a una fórmula infantil enriquecida (99). Para diferenciarlas es necesario medir los niveles de homocisteína en plasma u orina.

Es importante tener en cuenta que con las técnicas habituales de cribado las formas sensibles a piridoxina no suelen ser detectadas, probablemente debido a que no presentan elevación de metionina en los primeros dos o tres días de vida, cuando habitualmente se obtiene la muestra para el cribado (99). Por este motivo, son los pacientes no sensibles a B6 los que más se beneficiarían más de un programa de cribado.

Tabla 10. HCY: Edad de cribado y puntos de corte mediante MS/MS.

Estudio	Período Estudio	Edad	Puntos de corte (µmol/l)
Programa gallego de cribado de metabolopatías (56)	2001-2011	Hasta Dic 2002: 5º-8º día Dic 2002-2011: 3º día/48h tras la ingesta	Met 47
Gan-Schreier et al. 2010 (98)	2006-2009	36-72h	Met 65 Hcy 10,0
Loukas et al. 2010 (63)	2007-2009	72h	Met 63
Niu et al. 2010 (64)	2000-2009	48h de vida y 24h tras 1ª ingesta	(Borderline/Positivo) CFH: Met 60/120 TIP: Met 50/120 NTUH: Met 54/110
Vilarinho et al. 2010 (66)	2005-2008	3º-6º día	Met 50
Wilcken et al. 2009 (54)	1994-2002	48-72h	Met 80
La Marca et al. 2008 (71)	2002-2008	48-72h	Met 46
Torres-Sepúlveda et al. 2008 (72)	2002-2004	>24h	Met 132,75
Wilson et al. 2007 (55)	2004-2006	>48h	Met 80
Huang et al. 2006 (53)	2001-2004	>48h y 24h tras 1ª ingesta	Met 35,50
Matern et al. 2007 (52)	2004-2007	-	Met 60 Hcy 15
Frazier et al. 2006 (39)	1997-2005	>24h	Borderline: Met 106 Diagnóstico: Met 300
Yoon et al. 2005 (76)	2001-2004	48-72h	Met 87
Comeau et al. 2004 (78)	1999-2003	Alcanzan 2500g de peso	Met 67
Schulze et al. 2003 (79)	1998-2001	3º-7º día	Met 65

Fuente: Elaboración propia.

CFH: Chinese Foundation of Health; Hcy: Homocisteína; Ile: Isoleucina; Leu: Leucina; Met: Metionina; NTUH: National Taiwan University Hospital; Phe: Fenilalanina; TIP: Taipei Institute of Pathology.

En la tabla 10 se indican las edades de la toma de muestra y los puntos de corte utilizados en los estudios incluidos en esta revisión. En la mayor parte se escogió la metionina como metabolito de control y los umbrales utilizados fueron muy variables, desde 35,5 $\mu\text{mol/l}$ (53) hasta 132,75 $\mu\text{mol/l}$ (72). Con el objetivo de reducir el número de falsos positivos, en algún caso se utilizó también el cociente Met/Phe (78, 79) o los valores de leucina (79). Por último, en dos estudios se realizó la medición de Hcy mediante LC-MS/MS (en la misma muestra de sangre) como confirmación diagnóstica (52, 98).

7.1.7. Tratamiento

Consiste en una dieta en la que se restringe la ingesta natural de metionina y se le añade un suplemento proteico libre de metionina, además de suplementos de ácido fólico, betaína y vitaminas B6 y B12. En todos los casos es preciso un seguimiento especializado para realizar una monitorización y ajuste adecuados del tratamiento (116).

TRATAMIENTO DIETÉTICO

Restricción proteica

- Pacientes sensibles a B6: La mayor parte precisan una dieta con restricción proteica para mantener el control metabólico (99).
- Pacientes no sensibles a B6: en este caso es necesario realizar una dieta, de forma indefinida, en la que se restringe la ingesta de metionina. Para prevenir la malnutrición se administra una fórmula libre de metionina que contenga los aminoácidos necesarios (así como cisteína, que en el caso de la homocistinuria puede tratarse de un aminoácido esencial) (99). En los casos en los que el diagnóstico no haya sido temprano, es posible que surjan problemas a la hora de que el niño se adapte a las restricciones de la nueva dieta ya que hasta entonces ha tenido tiempo para acostumbrarse a una alimentación normal (117). El rechazo puede llevar en ocasiones a la necesidad de realizar una gastrostomía para administrar el tratamiento (116).

La cantidad de metionina en la dieta que se le debe administrar al paciente es calculada por un dietista y se necesita una monitorización de los niveles en plasma de homocisteína y metionina.

Betaína

El tratamiento con betaína favorece la vía de remetilación de la homocisteína en metionina y puede ayudar a prevenir complicaciones,

especialmente trombosis (117). El aumento de metionina en plasma suele ser inocuo, aunque si el aumento es extremo ($>1000\mu\text{mol}$) puede provocar edema cerebral que, afortunadamente, se resuelve con la retirada de la betaína (117). Todavía no se ha determinado una dosis óptima, aunque suelen administrarse 6-9 g/día en 2-3 dosis (97,99) y se deben monitorizar los niveles de metionina (117).

Piridoxina

- Pacientes sensibles a piridoxina: la dosis habitual administrada es de aproximadamente 200 mg/día o la dosis más baja que produzca el mayor beneficio bioquímico (menores valores de homocisteína y metionina en plasma) (99).
- Pacientes no sensibles a piridoxina: a pesar de que no existe evidencia de que represente un beneficio para estos pacientes, se suelen administrar 100-200 mg/día y en algunos casos hasta 500-1000 mg/día (99).

Suplemento de folato y vitamina B12

Sirven para optimizar la conversión de homocisteína en metionina mediante la metionina sintasa y disminuir así la concentración de homocisteína en plasma. Además, con una dieta baja en metionina quedan excluidos muchos de los alimentos de los que se obtiene la vitamina B12, por lo que ha de garantizarse su aporte (114).

PREVENCIÓN DE TROMBOEMBOLISMOS

Anticonceptivos orales: deben ser evitados debido a que pueden producir aumento de la coagulabilidad (99).

Embarazo: aunque la homocistinuria no supone un potencial riesgo teratogénico para el bebé y la mayoría de los embarazos se desarrollan con normalidad, el riesgo de trombosis en pacientes con homocistinuria hace que sea importante la prevención de este tipo de eventos, especialmente en el postparto. Así, el tratamiento habitual debe continuar durante todo el embarazo y está recomendado el tratamiento profiláctico con anticoagulantes durante el tercer trimestre y el postparto (99).

Intervenciones quirúrgicas: se deben evitar dentro de lo posible ya que, tanto durante la intervención como en el periodo post-quirúrgico, se produce un aumento de la concentración de homocisteína que incrementa el riesgo de trombosis (99). En los casos en los que la intervención qui-

rúrgica sea imprescindible, es de vital importancia la prevención de tromboembolismos, tanto farmacológicamente como evitando la hipotensión, deshidratación y estasis venosa (114).

7.2. Evaluación de diferentes programas de cribado de la enfermedad

7.2.1. Tasa de detección de la enfermedad

Las tasas de detección de homocistinuria por regiones indicadas en la tabla 11 se calcularon a partir de los datos obtenidos en los estudios incluidos en esta revisión y han de ser interpretados con cautela ya que existe solapamiento entre algunos de ellos.

Tabla 11. HCY: Número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento.

Estudio	Lugar	Periodo Estudio	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 recién nacidos
EUROPA						
Nennstiel-Ratzel et al. 2004 (118)	Alemania	2004	1	55 632	1:55 632	1,80
Lindner et al. 2011 (61)	Alemania (3 estados en el sudoeste) ^a	1999-2005	0	583 553	-	-
Schulze et al. 2003 (79)	Alemania (Baden-Württemberg)	1998-2001	0	250 000	-	-
Kasper et al. 2010 (62)	Austria	2002-2009	0	622 489	-	-
Programa gallego de cribado de metabolopatías (56)	España (Galicia)	2001-2011	1	232 011	1:232 011	0,43
Couce et al. 2011 (86)	España (Galicia)	2000-2010	1	210 165	1:210 165	0,48
Loukas et al. 2010 (63)	Grecia	2007-2009	0	45 000	-	-
La Marca et al. 2008 (71)	Italia (Toscana)	2002-2008	0	160 000	-	-
Vilarinho et al. 2010 (66)	Portugal	2005-2008	1	316 243	1:316 243	0,32
Total Europa			4	2 475 093	1:618 773	0,16

Estudio	Lugar	Periodo Estudio	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 recién nacidos
AMÉRICA						
Matern et al. 2007 (52)	Estados Unidos (Minnesota)	2004-2007	1	260 936	1:260 936	0,38
Frazier et al. 2006 (39)	Estados Unidos (Carolina del Norte)	1997-2005	2	944 078	1:472 039	0,21
Comeau et al. 2004 (78)	Estados Unidos (Massachusetts)	1999-2003	1	472 255	1:472 255	0,21
Torres-Sepúlveda et al. 2008 (72)	México	2002-2004	1	42 264	1:42 264	2,37
Total América			5	1 719 533	1:343 907	0,29
ASIA						
Han et al. 2009 (69)	China	2001-2008	1	169 261	1:169 261	0,59
Yoon et al. 2005 (76)	Corea del Sur	2001-2004	0	79 179	-	-
Niu et al. 2010 (64)	Taiwán	2000-2009	0	1 495 132	-	-
Huang et al. 2006 (53)	Taiwán	2001-2004	0	199 922	-	-
Total Asia			1	1 943 494	1:1 943 494	0,05
OCEANÍA						
Wilcken et al. 2009 (54)	Australia	1994-2002	2	461 500	1:230 750	0,43
Wilson et al. 2007 (55)	Australia	2004-2006	1	270 000	1:270 000	0,37
Wilson et al. 2012 (57)	Nueva Zelanda	2006-2009	0	185 000	-	-
Total Oceanía			3	916 500	1:305 500	0,33
ORIENTE MEDIO						
Abdel-Hamid et al. 2007 (38)	Kuwait	2004-2006	0	1158	-	-
Gan-Schreier et al. 2010 (98)	Qatar	2006-2009	14	46 406	1:3315	30,17
Lindner et al. 2007 (73)	Qatar	2003-2006	2	25 214	1:12 607	7,93
Total Oriente Medio			16	72 778	1:4549	21,99
TOTAL MUNDIAL			29	7 127 398	1:245 772	0,40

Fuente: Elaboración propia.

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

La tasa de detección mundial calculada fue de 1:245 772 recién nacidos cribados, sin embargo existen grandes diferencias entre regiones. La tasa más baja pertenece a Asia (1:1 943 494) influenciada sobre todo por el estudio de Niu et al. (64) (en Taiwán) en el que no se encontró ningún caso. La tasa más elevada pertenece a Oriente Medio (1:4 549), siendo Qatar el país del mundo donde se han registrado las tasas más altas. Este hecho se explica debido al elevado grado de consanguinidad que existe en la zona (73, 98, 111, 119).

En cuanto a España, los dos estudios incluidos en esta revisión apuntan a que la tasa de detección de homocistinuria en nuestro país ronde en torno a 1 de cada 200 000 recién nacidos.

7.2.2. Sensibilidad y especificidad de la prueba

Como podemos observar en la tabla 12, los estudios incluidos mostraron valores de especificidad y valor predictivo negativo cercanos al 100%. Tanto en la sensibilidad como en el valor predictivo positivo, los resultados fueron heterogéneos, explicados en parte por la utilización de distintos metabolitos de cribado.

Gan-Schreier et al. (98) compararon en una misma población el número de casos de homocistinuria detectados a través de la cuantificación de metionina con MS/MS y de homocisteína a través de LC-MS/MS. Observaron que el 50% de los pacientes con niveles de homocisteína elevados presentaban valores de metionina por debajo del umbral, por lo que utilizando la metionina como único analito no se hubiesen detectado (sensibilidad 50%).

Matern et al. (52) no utilizaron la metionina como único marcador de homocistinuria, si no que cuando una muestra sobrepasaba el valor de metionina estipulado (Met 60 $\mu\text{mol/l}$), se realizaba la medición mediante LC-MS/MS de los valores de homocisteína en la misma muestra de sangre para confirmar el diagnóstico (lo que explica un VPP del 100% con este método). Observaron que de 260 936 recién nacidos cribados, 516 presentaban niveles de metionina elevados y de ellos sólo uno fue confirmado como verdadero positivo.

Tabla 12. HCY: Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de programas de cribado.

Estudio	Población cribada	Metabolito cribado	Sens. %	Esp. %	VPP %	VPN %
Gan-Schreier et al. 2010 (98)	46 406	Met	50	-	-	-
		Hcy	-	-	8,38	-
Niu et al. 2010 (64)	1 495 132	Met	-	99,90	-	100
Matern et al. 2007 (52)	260 936	Met	-	-	0,19	-
		Met+Hcy	-	100	100	-
Frazier et al. 2006 (39)	239 41	Met	100	99,99	12,5	100
Nennstiel-Ratzel et al. 2004 (118)	55 632	Met	-	-	50	-
Comeau et al. 2004 (78)	472 255	Met	-	-	0,48	-
Schulze et al. 2003 (79)	250 000	Met	-	99,99	-	100

Fuente: Elaboración propia.

Esp.: Especificidad; Hcy: Homocisteína; Met: Metionina; Sens.: Sensibilidad; VPN: Valor Predictivo Negativo; VPP: Valor Predictivo Positivo.

7.2.3. Tasa de falsos positivos y VPP

El VPP observado para esta prueba es muy inferior al recomendado por algunos autores (88). En la tabla 13 se puede ver el número absoluto y porcentaje de falsos positivos en diferentes programas de cribado. Varios autores (52, 98) proponen la prueba de cribado binaria midiendo la homocisteína mediante LC-MS/MS en la misma muestra de sangre como método de confirmación de los resultados positivos con metionina, para reducir así el número de falsos positivos. Es importante aclarar que cuando Gan-Schreier et al. (98) realizaron el cribado únicamente con Hcy detectaron 153 falsos positivos en 46 406 recién nacidos (VPP de 8,38%). Al repetir el análisis de la muestra, 59 presentaron valores ligeramente elevados de Hcy y el resto normales. Las concentraciones de metionina en plasma fueron normales e incluso bajas, por lo que utilizando ambos metabolitos se pudo descartar la enfermedad en todos los falsos positivos.

Tabla 13. HCY: Número absoluto y porcentaje de falsos positivos.

Estudio	Metabolito cribado	Población cribada	VP	FP	%FP	VPP
Gan-Schreier et al. 2010 (98)	Met	46 406	7 ^a	-	-	-
	Hcy		14	153	0,3297	8,38
Niu et al. 2010 (64)	Met	1 495 132	0	1470	0,0983	0
Matern et al. 2007 (52)	Met	260 936	1	515	0,1974	0,19
	Met+Hcy		1	0	0	100
Frazier et al. 2006 (39)	Met	239 415	1	7	0,0029	12,5
Nennstiel-Ratzel et al. 2004 (118)	Met	55 632	1	1	0,0018	50
Comeau et al. 2004 (78)	Met	472 255	1	209	0,0443	0,48
Schulze et al. 2003 (79)	Met	250 000	0	8	0,0032	-
Total		3 080 712	19	2363	0,0767	0,80

Fuente: Elaboración propia.

%FP: Porcentaje de Falsos Positivos; FP: Falsos Positivos; Hcy: Homocisteína; Met: Metionina; VP: Verdaderos Positivos; VPP: Valor Predictivo Positivo.

^a Datos no incluidos para el cálculo de los valores totales ya que se desconoce el número de falsos positivos.

Por último, en el estudio de Niu et al. (64), en el que cribaron una población de 1 495 132 recién nacidos, 1470 presentaron niveles de metionina elevados. Tras repetir la muestra de sangre, 166 presentaron valores fuera de rango por lo que fueron referidos para realizar pruebas confirmatorias. Finalmente no se detectó ningún caso de homocistinuria.

7.2.4. Falsos negativos de la prueba

Mudd et al. (113) indican que el cribado mediante la cuantificación únicamente de los valores de metionina en sangre ha demostrado tener limitaciones, especialmente a la hora de detectar pacientes respondedores a B6, ya que sus niveles de metionina pueden ser normales en los primeros días de vida. Observaron que de los pacientes detectados mediante cribado, sólo un 12,7% se correspondían con pacientes respondedores, mientras que en el grupo de pacientes diagnosticados clínicamente, éstos representaron un 47%. Por otro lado vieron que un 10% de los pacientes respondedores tenían niveles de metionina normales sin tratamiento, mientras que menos del 1% de los no respondedores los tenían.

Frazier et al. (39) sugieren que es posible que las concentraciones de metionina en las primeras 48h no estén lo suficientemente elevadas para

diagnosticar mediante MS/MS todos los recién nacidos con homocistinuria. Sin embargo, durante el seguimiento clínico del periodo de estudio (julio de 1997 a julio de 2005) no detectaron ningún falso negativo. Cabe destacar que los dos casos detectados mediante cribado fueron diagnosticados antes de la aparición de síntomas y que en los 2 casos detectados clínicamente antes de la instauración del cribado (entre 1985 y 1997) los pacientes tenían más de 5 años en el momento del diagnóstico.

La cuantificación en la misma muestra de sangre de los niveles de Hcy mediante LC-MS/MS permitiría en algunos casos bajar el umbral de detección de la metionina y reducir el número de falsos negativos. Gan-Schreier et al. (98) indican que si el umbral de metionina hubiese sido 40 $\mu\text{mol/l}$ en lugar de $\geq 65 \mu\text{mol/l}$, y a los casos positivos de metionina se les hubiese realizado análisis de Hcy, se habrían identificado todos los casos de homocistinuria y el total de muestras que precisarían cuantificación de Hcy sería sólo el 0,5%. Por otro lado explican que la cuantificación de Hcy mediante LC-MS/MS comparado con la HPLC supone una reducción de costes, personal y tiempo (3 minutos por análisis frente a 50 min).

En las tablas 14 y 15 se pueden ver las características y parámetros de validez analítica de los programas de cribado de homocistinuria clásica.

7.2.5. Beneficios del cribado de homocistinuria

Sin tratamiento, el pronóstico de los pacientes con homocistinuria clásica es sombrío con progresiva morbilidad y mortalidad. El cribado neonatal de la enfermedad permite su diagnóstico temprano y que el tratamiento se pueda instaurar de forma precoz, previniendo la aparición de episodios tromboembólicos y de discapacidad intelectual.

Así, en un estudio observacional de seguimiento de 158 pacientes con homocistinuria durante un periodo acumulado de 2822 años, se ha observado que su tratamiento precoz reduce de forma significativa el riesgo vascular de aparición de fenómenos tromboembólicos (120).

Respecto al desarrollo intelectual, Mudd et al. recopilaron datos de 629 pacientes con homocistinuria a través de una encuesta internacional y observaron que la restricción de metionina en el periodo neonatal previene la discapacidad intelectual y retrasa la aparición de luxación de cristalino (113). Por su parte, Yap et al. (121) compararon 23 pacientes con homocistinuria no respondedores a piridoxina y con un seguimiento global de 339 años, con 10 hermanos sanos. De los 23 pacientes, 19 habían sido diagnosticados mediante

cribado y tratados de forma precoz, dos lo habían sido tardíamente y otros dos aún no habían sido tratados en el momento de la evaluación. De los 19 cribados, trece habían cumplimentado bien el tratamiento (definido por unos niveles de homocistina libre $<11 \mu\text{mol/l}$), no presentaban complicaciones y tenían un coeficiente de inteligencia medio de 105,8. Los seis pacientes restantes, con pobre cumplimiento, desarrollaron complicaciones y su coeficiente de inteligencia era de 80,8. Por su parte, los 10 controles tenían un coeficiente de 102, los dos diagnosticados tardíamente de 80 y 102 y los dos aún no tratados de 52 y 53, respectivamente. Estos resultados, a pesar del reducido tamaño muestral, sugieren que el tratamiento precoz y un buen control metabólico podrían prevenir la discapacidad intelectual. Resultados similares se observaron en un estudio realizado en Manchester (Inglaterra) en 11 pacientes con homocistinuria no respondedores a piridoxina y tratados precozmente. Su coeficiente intelectual fue significativamente mejor que el de aquellos diagnosticados tardíamente (122).

Resumen sobre el cribado de la homocistinuria debida a deficiencia de cistationina β -sintasa

- La homocistinuria clásica es una enfermedad metabólica hereditaria autosómica recesiva causada por una deficiencia en el enzima cistationina β -sintasa (CBS).
- Su incidencia mundial es de aproximadamente 1: 250 000 recién nacidos, siendo ligeramente más baja en España. Se han descrito más de 140 mutaciones diferentes en el gen CBS, siendo las más frecuentes la p.I278T y la p.G307S, aunque en España es la p.T191M.
- En la homocistinuria clásica los recién nacidos son normales y no es hasta los 2 o 3 años de vida cuando se realiza el diagnóstico, siendo el daño irreversible. Las características clínicas principales son la miopía, luxación de cristalino, osteoporosis, extremidades largas, tromboembolismos y discapacidad intelectual.
- Aproximadamente el 20% de los pacientes fallece antes de los 30 años. La causa principal son los tromboembolismos, relacionados con los niveles de homocisteína en sangre.
- Existen dos fenotipos principales de la enfermedad, los pacientes sensibles a piridoxina o B6 (50%) en los que los niveles de homocisteína se reducen al administrar piridoxina y los pacientes

no sensibles a B6 que habitualmente, aunque no siempre, presentan un cuadro más grave.

- El tratamiento consiste en la restricción de metionina en la dieta y la administración de piridoxina, betaína, suplementos de ácido fólico y vitamina B12. Además para la prevención de trombos es preciso adoptar medidas adicionales en situaciones de riesgo. Con el tratamiento y seguimiento adecuados los pacientes pueden alcanzar la edad adulta libres de síntomas.
- El diagnóstico se establece mediante la cuantificación de los niveles de homocisteína total en plasma en ausencia de suplemento de piridoxina durante 2 semanas. Asimismo, se puede observar un aumento de homocistina y de metionina en plasma, y la homocistina es detectable en orina. El estudio genético de CBS y la medición de la actividad enzimática de CBS también son confirmatorios. En los programas de cribado actuales se cuantifican los niveles de metionina en sangre mediante MS/MS.
- En pacientes sensibles a piridoxina los niveles de metionina no suelen estar lo suficientemente elevados en el momento del cribado para ser detectados, por lo que son los pacientes no sensibles los que más se beneficiarían del programa, a menos que se disminuya el punto de corte de la metionina y se compensen los falsos positivos que ello causaría, con la medición de homocisteína en la misma muestra de sangre. Este método de cribado en dos pasos alcanza una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%.
- La especificidad y VPN de la prueba son cercanos al 100%. En los dos estudios en los que se pudo cuantificar la sensibilidad, ésta fue del 50% y del 100% (cuantificando también la homocisteína). El VPP del cribado fue del 0,80% y el porcentaje de falsos positivos de 0,0767%. Se ha propuesto una prueba de cribado binaria midiendo la homocisteína mediante LC-MS/MS en la misma muestra de sangre como método de confirmación de los resultados positivos con metionina, para reducir así el número de falsos positivos.
- El cribado neonatal de la enfermedad permite su diagnóstico temprano y que el tratamiento se pueda instaurar de forma precoz. Esto reduce los niveles de homocisteína en sangre y previene la discapacidad intelectual y la aparición de episodios tromboembólicos, primera causa de mortalidad en estos pacientes.

Tabla 14. HCY: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (I).

Estudio	Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	Puntos de corte (µmol/l)	Número de casos	Población de cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 recién nacidos
Programa gallego de cribado de metabolopatías (66)	España (Galicia)	2001-2011	Hasta Dic 2002: 5 ^o -8 ^o día Dic 2002-2011: 3 ^o día 48h tras la ingesta	Met 47	1	232 011	1:232 011	0,43
Wilson et al. 2012 (67)	Nueva Zelanda	2006-2009	2 ^o día	-	0	185 000	-	-
Nennstiel-Ratzel et al. 2004 (118)	Alemania	2004	36-72h	-	1	55 632	1:55 632	1,80
Couce et al. 2011 (86)	España (Galicia)	2000-2010	2000-2002: 5 ^o -8 ^o día 2003-2010: 3 ^o día	-	1	210 165	1:210 165	0,48
Lindner et al. 2011 (61)	Alemania (3 estancias en el sudoeste) ^a	1999-2005	<2002 3 ^o -5 ^o día ≥2002 36-72h	-	0	583 553	-	-
Gan-Schreier et al. 2010 (98)	Qatar	2006-2009	36-72h	Met 65 Hoy 10,0	14	46 406	1:3315	30,17
Kasper et al. 2010 (62)	Austria	2002-2009	36-72h	-	0	622 489	-	-
Loukas et al. 2010 (63)	Grecia	2007-2009	72h	Met 63	0	45 000	-	-
Niu et al. 2010 (64)	Taiwán	2000-2009	24h después de la 1 ^a toma o 48h de vida (pero no más tarde de las 72h)	(Borderline/Positivo) CFH: Met 60/120 TIP: Met 50/120 NTUH: Met 54/110	0	1 495 132	-	-
Vilariño et al. 2010 (66)	Portugal	2005-2008	3 ^o -6 ^o día	Met 50	1	316 243	1:316 243	0,32
Han et al. 2009 (69)	China	2001-2008	48-72h	-	1	169 261	1:169 261	0,59
Wicklen et al. 2009 (54)	Australia	1994-2002	48-72h	Met 80	2	461 500	1:230 750	0,43
La Marca et al. 2008 (71)	Italia (Toscana)	2002-2008	48-72h	Met 46	0	160 000	-	-
Torres-Sepúlveda et al. 2008 (72)	México	2002-2004	>24h	Met 132,75	1	42 264	1:42 264	2,37
Abdel-Hamid et al. 2007 (38)	Kuwait	2004-2006	-	-	0	1158	-	-
Lindner et al. 2007 (73)	Qatar	2003-2006	36-72h	-	2	25 214	1:12 607	7,93
Wilson et al. 2007 (65)	Australia	2004-2006	>48h	Met 80	1	270 000	1:270 000	0,37
Huang et al. 2006 (63)	Taiwán	2001-2004	>48h y 24h tras 1 ^{ra} ingesta	Met 35,50	0	199 922	-	-
Matern et al. 2007 (62)	Estados Unidos (Minnesota)	2004-2007	-	Met 60 Hoy 15	1	260 936	1:260 936	0,38
Frazier et al. 2006 (69)	Estados Unidos (Carolina del Norte)	1997-2005	>24h (media 39h)	(A partir de 2003) Borderline: Met 106 Diagnóstico: Met 300	2	944 078	1:472 039	0,21
Yoon et al. 2005 (76)	Corea del Sur	2001-2004	48-72h (95% antes de 72h)	Met 87	0	79 179	-	-
Comeau et al. 2004 (78)	Estados Unidos (Massachusetts)	1999-2003	Alcanzan 2500g de peso	Met 67 Met/Phe 1	1	472 255	1:472 255	0,21
Schutze et al. 2003 (79)	Alemania (Baden-Württemberg)	1998-2001	3 ^o -7 ^o día (mediana 5)	Met 65 Met/Phe 3 Leu/Vle 1	0	250 000	-	-

Fuente: Elaboración propia.

CFH: Chinese Foundation of Health; Hoy: Homocisteína; Ile: Isoleucina; Leu: Leucina; Met: Metionina; NTUH: National Taiwan University Hospital; Phe: Fenilalanina; TIP: Taipei Institute of Pathology.

^aBaden-Württemberg, Rhineland-Palatinate, North Rhine-Westphalia.

Tabla 15. HCY: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (II).

Estudio	Periodo	Edad de cribado	Puntos de corte (µmol/l)	Población cribada	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN
Gan-Schreier et al. 2010 (98)	2006-2009	36-72h	Met:65	46 406	-	7	-	-	-	50	-	-	-
			Hcy 10,0		-	14	-	153	0,3297	-	-	8,38	-
Niu et al. 2010 (64)	2000-2009	24h después de la 1ª toma o 48h de vida (pero no más tarde de las 72h)	(Borderline/Positivo)	1 495 132	1 493 662	0	0	1470	0,0983	-	99,90	-	100
			CFH: Met 60/120 TIP: Met 60/120 NTUH: Met 54/110										
Matern et al. 2007 (52)	2004-2007	-	Met:60	260 936	-	1	-	515	0,1974	-	-	0,19	-
			Met:60+Hcy 15 (A partir de 2003)		260 935	1	-	0	0	100	100	-	
Frazier et al. 2006 (39)	2003-2004	>24h (media 39h)	Borderline: Met 106 Diagnóstico: Met 300	239 415	239 407	1	0	7	0,0029	100	99,99	12,5	100
			Met 67 Met/Phe 1										
Comeau et al. 2004 (78)	1999-2003	Alcanzan 2500g de peso	Met 67 Met/Phe 1	472 255	-	1	-	209	0,0443	-	-	0,48	-
			-		55 632	1	-	1	0,0018	-	50	-	
Schulze et al. 2003 (79)	1998-2001	3º-7º día (mediana 5)	Met 65 Met/Phe 3 Leuille 1	250 000	249 992	0	0	8	0,0032	-	99,99	-	100
			-										

Fuente: Elaboración propia.

%FP: Porcentaje de Falsos Positivos; CFH: Chinese Foundation of Health; Esp.: Especificidad; FN: Falsos Negativos; FP: Falsos Positivos; Hcy: Homocisteína; Ile: Isoleucina; Leu: Leucina; Met: Metionina; NTUH: National Taiwan University Hospital; Phe: Fenilalanina; Sens.: Sensibilidad; TIP: Taipei Institute of Pathology; VN: Verdaderos Negativos; VP: Verdaderos Positivos; VPN: Valor Predictivo Negativo; VPP: Valor Predictivo Positivo.

8. Acidemia glutárica tipo I

Número de Orphanet: ORPHA25	CIE-10: E72.3
Sinónimos: Aciduria glutárica tipo 1; Déficit de glutaril-CoA deshidrogenasa.	OMIM: 231670
Prevalencia: 1-9 / 1 000 000	UMLS: C0268595
Herencia: Autosómica recesiva	MeSH: C536833
Edad de inicio: Neonatal /infancia	MedDRA: –
	SNOMED CT: 360416003; 76175005

La acidemia glutárica tipo I (GA-I) es una enfermedad autosómica recesiva originada por una deficiencia congénita del enzima glutaril-CoA deshidrogenasa (GCDH). El gen de la GCDH se localiza en el cromosoma 19p13.2 y codifica una proteína mitocondrial implicada en el metabolismo de los aminoácidos lisina, hidroxilisina y triptófano (123). El déficit enzimático conlleva que estos aminoácidos no puedan ser correctamente degradados y se produzca una acumulación de ácido glutárico (GA), ácido 3-hidroxiglutarico (3-OH-GA), ácido glutacónico y glutarilcarnitina (C5DC) en tejidos y en fluidos corporales (orina, plasma y líquido cefalorraquídeo), detectable por cromatografía de gases, espectrometría de masas o espectrometría de masas en tándem con ionización por electrospray.

Es ampliamente aceptado que los ácidos dicarboxílicos glutárico y 3-hidroxiglutarico, así como el glutaril-CoA, son los metabolitos tóxicos que producen el daño neurológico en la GA-I. Estos metabolitos probablemente se empiezan a acumular en el útero y pueden llevar a alteraciones de la fosforilación oxidativa mitocondrial. Estudios sugieren que el GA y el 3-OH-GA podrían ser sintetizados en el SNC, no siendo capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y por tanto, viéndose atrapados en el cerebro (124). De esta manera, la GA-I se distingue de otras acidurias orgánicas multisistémicas y es considerada una acidemia orgánica cerebral.

8.1. Características de la enfermedad

8.1.1. Prevalencia de la enfermedad e incidencia al nacimiento

La prevalencia estimada de la GA-I es de 0,4 casos por 100 000 habitantes (definida como la incidencia al nacer multiplicada por el cociente entre la esperanza de vida del paciente y la de la población general) (37).

La incidencia estimada de la enfermedad es de un caso por cada 100 000 recién nacidos vivos (125), si bien es mayor en ciertos grupos aislados de población como la Comunidad Amish, los indios Oji-Cree de Canadá, grupos nómadas irlandeses (“*Irish Travellers*”) y tribus Lumbee de Carolina del Norte (126).

8.1.2. Genética y bioquímica de la GA-I

Se conocen más de 200 mutaciones patológicas, siendo la más prevalente la p.R402W, con un 15-40% en la población europea (127). Un estudio alemán realizado en 100 pacientes diagnosticados de GA-I observó que las mutaciones más frecuentes del gen GCDH fueron las p.E365K, p.P248L, p.R402W y p.A421V. Las mutaciones p.E365K y p.P248L fueron encontradas exclusivamente en pacientes de origen turco y la p.A421V en pacientes de origen alemán, mientras que la p.R402W estuvo presente en todos los grupos étnicos (128). En China parece ser común la mutación IVS 10-2a>C, con una frecuencia de portadores de 1:120, lo que significaría una prevalencia estimada de GA-I con este genotipo de 1:57 600 (129). Otra mutación frecuente en población de Taiwán es la p.G569A (130). Entre la población española, la mutación más prevalente es la c.293A>T, seguido de las mutaciones p.R402W y p.V400M (131).

Existen dos grupos distintos de pacientes según el grado de ácido glutárico presente en la orina:

- Bajos excretores: los valores de ácido glutárico en orina están cerca de los valores normales (GA<100 mmol/mol creatinina)
- Altos excretores: GA>100 mmol/mol creatinina

Ambos grupos presentan el mismo fenotipo y tienen el mismo riesgo de desarrollar daño cerebral, por lo que los bajos excretores no deben considerarse una forma leve de la enfermedad.

8.1.3. Historia natural y características clínicas de la enfermedad

La macrocefalia suele estar presente ya desde el nacimiento en el 74% de los casos, aunque sin acompañarse de ningún otro signo o síntoma (132).

En un 10-20% de los casos, el inicio de la enfermedad es insidioso, aunque la forma más frecuente de presentación es la de un episodio agudo de encefalopatía hacia los 9 meses de edad, definida como la aparición brusca de un trastorno neurológico (p. ej., distonía o discinesia), después de un

episodio de estrés metabólico (gastroenteritis, cuadro febril intercurrente, inmunización o cirugía), sin que exista otra causa subyacente (p. ej., meningitis). Las secuelas características de estas crisis son daños bilaterales del cuerpo estriado y, consecuentemente, trastornos del movimiento, siendo la distonía el síntoma extrapiramidal dominante. En el 70% de los casos, los pacientes sufren sólo una crisis de encefalopatía, habitualmente durante el primero o segundo año de vida.

8.1.4. Mortalidad y morbilidad

En un estudio multicéntrico realizado en 279 pacientes diagnosticados de GA-I, el 18% de ellos fallecieron con una media de edad de 6,5 años (rango 5-490 meses), siendo la causa más frecuente, la neumonía por aspiración. Un análisis de Kaplan-Maier de la tasa de supervivencia de los pacientes sintomáticos mostró una mortalidad del 50% a los 25 años de edad (132). La edad de la primera crisis influyó en la mortalidad, siendo menor en los pacientes que fallecieron, presentando además, lesiones del cuerpo estriado más graves y mayor discapacidad motora (132, 133).

8.1.5. Diagnóstico

La acidemia glutárica tipo I se define como una deficiencia hereditaria de GCDH confirmada por análisis enzimático y/o la demostración de dos mutaciones patológicas. El resto de signos, síntomas y alteraciones de laboratorio que se observan en los pacientes afectados de la enfermedad no son patognomónicos (macrocefalia, encefalopatía aguda, daño en los ganglios basales, trastornos del movimiento o elevación en fluidos de GA, 3-OH-GA y C5DC), por lo que sólo sirven para un diagnóstico de sospecha y no de confirmación.

Sin embargo, toda macrocefalia progresiva de etiología desconocida debe ser sometida a estudio de aminoácidos y ácidos orgánicos para descartar una GA-I, especialmente si presentan imágenes sugerentes de hidrocefalia externa o atrofia progresiva con aumento de espacios aracnoideos (134).

8.1.6. Cribado de la enfermedad

El cribado de la enfermedad se lleva a cabo cuantificando los niveles de C5DC (glutarilcarnitina) en sangre utilizando MS/MS, aunque algunos laboratorios también utilizan proporciones de otras acilcarnitinas. Un valor de C5DC por encima del punto de corte es considerado positivo y requiere una confirmación diagnóstica y un seguimiento. Este punto de corte debe

ser establecido por cada laboratorio. Sin embargo, no todos los pacientes son diagnosticados por este método, ya que hay pacientes con concentraciones de C5DC normales o sólo ligeramente elevadas, como por ejemplo, aquellos con un fenotipo de excreción baja. Por ello, muchos laboratorios utilizan pruebas adicionales para el seguimiento de los resultados inicialmente positivos, como análisis de orina de GA y 3-OH-GA mediante CG/MS o LC-MS/MS (135). Es muy recomendable el cribado en dos pasos, bajando el punto de corte de la glutarilcarnitina y valorando en la misma muestra de sangre GA y 3-OH-GA mediante LC-MS/MS.

Es preciso notar que también se han demostrado incrementos en los niveles de C5DC en otras patologías, como el déficit de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena media o el déficit múltiple de acetil CoA deshidrogenasa, en el que aparecen elevaciones de C5DC acompañadas de mayores concentraciones de otras acilcarnitinas. La C5DC también puede estar elevado en pacientes con insuficiencia renal o reflejar una acidemia glutárica tipo I materna.

Un resultado positivo en el cribado con MS/MS debe ser confirmado por una o más técnicas alternativas: determinación de GA y 3-OH-GA en orina, análisis de mutación en el gen GCDH y/o análisis enzimático de la GCDH. Unos niveles normales de 3-OH-GA en orina hace poco probable el diagnóstico, mientras que ante unos niveles elevados se debe realizar un análisis de mutación e iniciar el tratamiento. El hallazgo de dos mutaciones patológicas también establece el diagnóstico. Si no se encuentran mutaciones patológicas o sólo se encuentra una, deberá determinarse la actividad de la GCDH. Una actividad enzimática baja establecerá también el diagnóstico, mientras que una actividad normal lo excluirá. Debido a que el análisis genético de la GCDH está cada vez más disponible y a que la identificación de dos mutaciones patológicas es importante para el diagnóstico prenatal y el consejo genético, algunos autores recomiendan comenzar por este tipo de análisis (126).

Reseñar también que a través del cribado neonatal se pueden detectar casos de GA-I materna, tras observar bajos niveles de carnitina en los neonatos (66).

En la tabla 16 se recogen la edad de cribado y los umbrales de detección utilizados en los estudios incluidos en esta revisión. El momento de la toma de muestra es bastante homogéneo, siendo en la mayoría de los casos entre el segundo y el tercer día tras el nacimiento. Respecto al umbral de detección de C5DC, varía desde 0,14 $\mu\text{mol/l}$ (79, 136), hasta 0,50 $\mu\text{mol/l}$ (58), siendo la media de aproximadamente 0,24 $\mu\text{mol/l}$. En algunos laboratorios, además de la cuantificación de C5DC se calculan algunos cocientes como el

C5CD/C3 (punto de corte >0,35 $\mu\text{mol/l}$), C5DC/C2 (punto de corte >0,023 $\mu\text{mol/l}$), C5DC/C8 (punto de corte >1,8 $\mu\text{mol/l}$), o C5DC/C16 (punto de corte >0,06 $\mu\text{mol/l}$) (58, 79).

Tabla 16. GA-I: Edad de cribado y puntos de corte mediante MS/MS.

Estudio	Periodo	Edad de cribado	Puntos de corte ($\mu\text{mol/l}$)
Programa gallego de cribado de metabopatías (56)	2001-2011	Hasta Dic 2002: 5 ^o -8 ^o día Dic 2002-2011: 3 ^o día/48h tras la ingesta	C5DC 0,13
Nennstiel-Ratzel et al. ^a	2004-2010	36-72h	-
Lund et al. 2012 (58)	2002-2011	Antes de Feb 2009: 4 ^o -9 ^o día Después: 2 ^o -3 ^o día	C5DC 0,50
Juan-Fita et al. 2012 (59)	2007-2010	3 ^o día o 48h tras 1 ^a ingesta	C5DC 0,29
Wilson et al. 2012 (57)	2006-2009	2 ^o día	-
Harms et al. 2011 (60)	2005-2008	36-72h	-
Lindner et al. 2011 (61)	1999-2009	<2002 3 ^o -5 ^o día; \geq 2002 36-72h	-
Yang et al. 2011 (136)	2008-2010	-	C5DC 0,03-0,14
Kasper et al. 2010 (62)	2002-2009	36-72h	-
Loukas et al. 2010 (63)	2007-2009	72h	C5DC 0,30
Niu et al. 2010 (64)	2000-2009	48h de vida y 24h tras 1 ^a ingesta	C5DC 0,30C5DC 0,23
Vilarinho et al. 2010 (66)	2005-2008	3 ^o -6 ^o día	C5DC 0,2
Han et al. 2009 (69)	2001-2008	48-72h	-
Wilcken et al. 2009 (54)	1994-2002	48-72h	-
Hsieh et al. 2008 (130)	2001-2006	3 ^o día	C5DC 0,22
La Marca et al. 2008 (71)	2002-2004	48-72h	C5DC 0,18
Torres-Sepúlveda et al. 2008 (72)	2002-2004	>24h	-
Lindner et al. 2007 (73)	2003-2006	36-72h	-
Wilson et al. 2007 (55)	2004-2006	>48h	-
Huang et al. 2006 (53)	2001-2004	>48h y 24h tras 1 ^a ingesta	C5DC 0,15
Frazier et al. 2006 (39)	1997-2005	>24h	C5DC 0,38
Yoon et al. 2005 (76)	2001-2004	48-72h	C5DC 0,22
Comeau et al. 2004 (78)	1999-2003	Alcanzan 2500g de peso	C5DC 0,21
Lindner et al. 2004 (125)	1998-2004	-	C5DC 0,17
Schulze et al. 2003 (79)	1998-2001	3 ^o -7 ^o día	C5DC 0,14

Fuente: Elaboración propia; C5DC: Glutarilcarnitina

^aElaboración propia a partir de los datos anuales 2004-2010 del Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening (DGNS)

8.1.7. Tratamiento

El tratamiento más efectivo para prevenir los graves trastornos asociados a la acidemia glutárica tipo I es la realización de un diagnóstico precoz, preferiblemente antes de presentar una crisis de encefalopatía, seguir un tratamiento dietético y disponer de un correcto plan de urgencias metabólicas (137), aunque el éxito del tratamiento de la acidemia glutárica no se debe centrar únicamente en la prevención de las crisis de encefalopatía (138-140). El tratamiento debe comenzar de forma inmediata cuando existe una fuerte sospecha de GA-I, incluso antes de realizar un diagnóstico confirmatorio mediante análisis enzimático o genético, ya que se ha demostrado que un tratamiento metabólico prematuro y el seguimiento regular en centros especializados mejora el resultado de estos pacientes (141). Así, un 70% de los pacientes tratados antes del primer episodio de encefalopatía se desarrollan con normalidad (142).

TRATAMIENTO DIETÉTICO

El tratamiento de la aciduria glutárica tipo I consiste en restringir la ingesta de lisina de la dieta, con un bajo aporte proteico y añadir si es preciso, un suplemento de L-carnitina y en ocasiones de riboflavina (126). La tabla 17 resume el tratamiento recomendado para el mantenimiento metabólico de pacientes con GA-I.

Tabla 17. GA-I: Tratamiento de mantenimiento de pacientes.

Tratamiento	Edad				
	0-6 meses	7-12 meses	1-3 años	Años	>6 años
Lisina (de proteína natural) mg/kg /día	100	90	80-60	60-50	Evitar uso excesivo de proteínas; utilizar proteínas de bajo contenido en lisina.
Mezclas de aminoácidos g/kg/día	1,3-0,8	1,0-0,8	0,8	0,8	
Calorías (kcal/kg/día)	115-80	95-80	95-80	90-80	
Micronutrientes (%)	≥100	≥100	≥100	≥100	≥100
Carnitina (mg/kg/día)	100	100	100	100-50	30-50

Fuente: Kölker et al., 2011 (126).

Si el tratamiento se inicia en el periodo neonatal, la mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos. Así, si se combina el tratamiento

dietético con el de carnitina y el de urgencia, se puede prevenir la aparición de enfermedad neurológica (135). Debido a que la lesión estriatal se puede producir de forma aguda o insidiosa hasta los seis años de edad, las recomendaciones de tratamiento de mantenimiento y urgente son estrictas para aquellos niños menores de 6 años. En contraste con los pacientes identificados antes de presentar síntomas, los resultados son más pobres cuando la GA-I se diagnostica tras manifestaciones neurológicas de la enfermedad.

El tratamiento dietético de la GA-I tiene como objetivo reducir el consumo de lisina, el aminoácido cuantitativamente más relevante como precursor de la GA y 3-OH-GA, mientras se mantiene una ingesta suficiente de nutrientes esenciales y sustratos energéticos. En algunos casos, para reducir la ingesta de lisina se limita el consumo total de proteínas naturales. Sin embargo, debido a que el contenido de lisina varía considerablemente en los alimentos (un 2-4% en cereales y un 9% en el pescado), la ingesta diaria de lisina se controla peor mediante el cálculo de la ingesta de proteínas que con el consumo de lisina. Además, se puede aumentar también el riesgo de déficits de aminoácidos esenciales, como el triptófano, por lo que, en ocasiones, la dieta baja en lisina se completa con suplementos proteicos libres de lisina, e incluso con aporte de minerales, oligoelementos y vitaminas.

Los resultados a largo plazo en pacientes con GA-I no están bien documentados y el tratamiento dietético después de los 6 años no ha sido evaluado convenientemente. Sin embargo, hay pruebas de cambios neurorradiológicos después de la edad de 6 años y aunque la relevancia clínica de estos cambios no está clara, podría ser conveniente continuar el tratamiento dietético utilizando un protocolo menos riguroso que el utilizado antes de esa edad.

CARNITINA

En pacientes no tratados es común la disminución de los niveles plasmáticos de carnitina, debido a que parte del glutaril-CoA que se acumula es esterificado con carnitina mediante la acción del enzima carnitina aciltransferasa, dando origen a la glutarilcarnitina. Esta esterificación produce una disminución de las concentraciones de carnitina en plasma y orina, con excreción urinaria de glutarilcarnitina y una alteración de la reabsorción de carnitina libre.

Probablemente, este déficit secundario de carnitina es un importante factor causal en las crisis metabólicas. Aunque no hay estudios aleatorizados y controlados, se considera que la administración de L-carnitina, sola o en combinación con una dieta baja en lisina, contribuye a un mejor resultado

en los pacientes diagnosticados de GA-I durante el periodo neonatal. La dosis oral inicial es de 100 mg/kg/día, ajustándose para mantener la concentración en intervalos normales, y reduciéndose a 50 mg/kg al día a la edad de 6 años (126).

RIBOFLAVINA

Al ser un cofactor de la glutaril-CoA deshidrogenasa, la riboflavina se utiliza para intentar aumentar la actividad enzimática de ésta. No existen pruebas firmes de que mejore el estado neurológico de los pacientes, aunque se ha descrito mejoría de algunos parámetros bioquímicos (126).

MANEJO URGENTE DE LA DESCOMPENSACIÓN METABÓLICA

El tratamiento dietético no protege frente a la aparición de crisis de encefalopatía, por lo que en el caso de que el paciente sufra una infección, cirugía u otra situación que pueda desencadenar crisis metabólicas, se debe comenzar de inmediato con un tratamiento urgente.

Es esencial corregir la descompensación metabólica tan pronto como sea posible para evitar el daño cerebral irreversible. Los principios básicos de un tratamiento urgente sigue las normas de las enfermedades metabólicas del tipo intoxicación: 1) Prevención o inversión del estado catabólico mediante la administración de suplementos altamente energéticos (con insulina para control de la hiperglucemia, si es necesario); 2) reducción de la producción de GA y 3-OH-GA mediante reducción total o parcial del aporte proteico durante 24 o 48 horas; 3) incremento de los mecanismos fisiológicos de detoxificación y prevención de una depleción secundaria de carnitina mediante su suplemento; 4) mantenimiento de una adecuada hidratación, niveles de electrolitos y pH (126).

8.2. Evaluación de diferentes programas de cribado de la enfermedad

8.2.1. Tasa de detección de la enfermedad

En la tabla 18 se puede ver la incidencia estimada de acidemia glutárica tipo I al nacimiento, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los diferentes programas de cribado incluidos en esta revisión. Sin embargo, y teniendo en cuenta la posibilidad de omisión de aquellos casos de GA-I fallecidos antes de realizar la prueba de cribado y de aquellos falsos negativos no detectados

tras realizar la prueba, sería mejor utilizar el término de tasa de detección, entendiendo por tal, el número de neonatos a los que se necesita realizar la prueba para detectar un caso de enfermedad.

Los resultados son aproximados, teniendo en cuenta, además, el solapamiento que existe en los estudios de algunos países. La incidencia global mundial es de 1 caso por cada 107 528 nacimientos (0,93 casos por 100 000 nacimientos). En Europa, la incidencia de GA-I es similar a la mundial, con 1 caso por cada 105 298 nacimientos (0,95 casos por 100 000 nacimientos), variando desde 1:35 000 en España (86) hasta 1:180 000 en Alemania (61). La incidencia en América es la mitad de la europea, sin duda influida por el estudio de Feuchtbaum et al. 2006 (75) en el que únicamente obtuvieron un caso tras el cribado de 353 894 recién nacidos. La incidencia en Asia es un poco superior a la media, con variaciones que van desde 1:39 000 en Corea del Sur (76) hasta 1:169 000 en China (69). Por último, Oceanía tiene también una incidencia superior a la media mundial, no habiéndose detectado casos en los dos estudios realizados en Oriente Medio.

Tabla 18. GA-I: Número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento.

Estudio	País	Periodo de estudio	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 recién nacidos
EUROPA						
Nennstiel-Ratzel et al. ^a	Alemania	2004-2010	35	4 705 306	1:134 437	0,74
Harms et al. 2011 (60)	Alemania	2005-2008	22	2 758 633	1:125 392	0,80
Lindner et al. 2011 (61)	Alemania (3 estados en el sudoeste) ^b	1999-2009	6	1 084 195	1:180 699	0,55
Kölker et al. 2007 (128)	Alemania	1999-2005	38	3 807 600	1:100 200	1,00
Hoffmann et al. 2004 (77)	Alemania (Baviera y Baden-Württemberg)	1999-2000	2	382 247	1:191 124	0,52
Lindner et al. 2004 (125)	Alemania (Baden-Württemberg)	1998-2004	6	605 000	1:100 833	0,99
Schulze et al. 2003 (79)	Alemania (Baden-Württemberg)	1998-2001	3	250 000	1:83 300	1,2
Kasper et al. 2010 (62)	Austria	2002-2009	9	622 489	1:69 165	1,45
Lund et al. 2012 (58)	Dinamarca, Feroe y Groenlandia	2002-2011	7	504 049	1:72 007	1,39
Programa de gallego de cribado de metabolopatías (56)	España (Galicia)	2000-2011	7	232 011	1:33 144	3,02
Couce et al. 2011 (86)	España (Galicia)	2000-2010	6	210 165	1:35 028	2,86

Estudio	País	Periodo de estudio	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 recién nacidos
Juan-Fita et al. 2012 (59)	España (Murcia)	2007-2010	1	71 595	1:71 595	1,40
Loukas et al. 2010 (63)	Grecia	2007-2009	0	45 000	-	-
La Marca et al. 2008 (71)	Italia (Toscana)	2002-2004	1	160 000	1:160 000	0,63
Vilarinho et al. 2010 (66)	Portugal	2005-2008	6	316 243	1:52 707	1,90
Votava et al. 2011 (87)	República Checa	2002-2010	2	145 404	1:72 702	1,38
Total Europa			151	15 899 937	1:105 298	0,95
AMÉRICA						
Feuchtbaum et al. 2006 (75)	Estados Unidos (California)	2002-2003	1	353 894	1:353 894	0,28
Frazier et al. 2006 (39)	Estados Unidos (Carolina del Norte)	1997-2005	5	944 078	1:188 816	0,53
Comeau et al. 2004	Estados Unidos (Massachusetts)	1999-2003	0	318 535	-	-
Torres-Sepúlveda et al. 2008 (72)	México	2002-2004	0	42 264	-	-
Total América			6	1 658 771	1:276 462	0,36
ASIA						
Han et al. 2009 (69)	China	2001-2008	1	169 261	1:169 261	0,59
Yang et al. 2011 (136)	China	2008-2010	2	129 415	1:64 708	1,55
Yoon et al. 2005 (76)	Corea del Sur	2001-2004	2	79 179	1:39 590	2,53
Huang et al. 2006 (53)	Taiwán	2001-2004	2	199 922	1:99 961	1,00
Hsieh et al. 2008 (130)	Taiwán	2001-2006	5	357 307	1:71 461	1,40
Niu et al. 2010 (64)	Taiwán	2000-2009	13	1 321 123	1:101 625	0,98
Total Asia			25	2 256 207	1:90 248	1,11
OCEANÍA						
Wilson et al. 2007 (55)	Australia	2004-2006	4	270 000	1:67 500	1,48
Boneh et al. 2008 (143)	Australia	2001-2007	6	391 651	1:65 275	1,53
Wilcken et al. 2009 (54)	Australia	1994-2002	3	461 500	1:153 833	0,65
Wilson et al. 2012 (57)	Nueva Zelanda	2006-2009	2	185 000	1:92 500	1,08
Total Oceanía			15	1 308 151	1:87 210	1,15
ORIENTE MEDIO						
Abdel-Hamid et al. 2007 (38)	Kuwait	2004-2006	0	1158	-	-
Lindner et al. 2007 (73)	Qatar	2003-2006	0	25 214	-	-
Total Oriente Medio			0	26 372	-	-
TOTAL MUNDIAL			191	20 537 888	1:107 528	0,93

Fuente: Elaboración propia. * Elaboración propia a partir de los datos anuales 2004-2010 del Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-screening (DGNS). ^o Baden-Württemberg, Rheinland-Palatinate, North Rhine-Westphalia.

8.2.2. Sensibilidad y especificidad de la prueba

Como ya se ha comentado anteriormente, la excelencia de un test se mide fundamentalmente por su sensibilidad y especificidad, y en los programas de cribado deben ser muy elevadas. Además, en el caso concreto del cribado neonatal de la aciduria glutárica tipo I, se debería obtener una sensibilidad muy cercana al 100%, ya que sólo un inicio del tratamiento en el periodo presintomático podría evitar las consecuencias de una crisis aguda de encefalopatía. En la tabla 19 se pueden ver los valores de sensibilidad y especificidad obtenidos por diferentes programas de cribado de acidemia glutárica tipo I que, salvo en el estudio de Frazier et al. (39), son cercanos al 100% (ver comentario en el apartado de falsos negativos).

Tabla 19. GA-I: Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de programas de cribado.

Estudio	Población cribada	Sens.	Esp.	VPP	VPN
Programa gallego de cribado de metabopatías 2010-2011 (56)	43 619	100	99,98	8,33	100
Nennstiel-Ratzel et al. ^a	4 705 306	100	99,97	2,62	100
Lund et al. 2012 (58)	504 049	100	99,99	63,64	100
Niu et al. 2010 (64)	1 321 123	100	99,95	1,87	100
Hsieh et al. 2008 (130)	357 307	-	-	5	100
		-	-	37,5	100
Feuchtbaum et al. 2006 (75)	353 894	100	99,99	20	100
Frazier et al. 2006 (39)	239 415	33,3	99,99	100	99,99
Lindner et al. 2004 (125)	605 000	100	99,97	2,83	100
Schulze et al. 2003 (79)	250 000	100	99,98	4,84	-

Fuente: elaboración propia.

Esp.: especificidad; Sens.: sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

^aElaboración propia a partir de los datos anuales 2004-2010 del Deutsche Gesellschaft für Neugeborenscreening (DGNS).

Así como el cribado de GA-I mediante MS/MS se considera un método fiable para su diagnóstico en pacientes altamente excretores, se ha sugerido que algunos casos de pacientes bajos excretores podrían no ser detectados (144). Sin embargo, el cribado realizado por Kölker et al. (128) fue capaz de identificar siete pacientes bajos excretores sin que se detectasen falsos negativos. Además, en una muestra de 100 pacientes diagnosticados de GA-I, estos autores observaron un 82% de altos excretores y un 18% de bajos excretores en pacientes provenientes de programas de cribado, sin que hubiese

diferencias respecto a pacientes diagnosticados por sintomatología. Por su parte, Viau et al. (145) diagnosticaron 19 casos de GA-I en un programa de cribado llevado a cabo en Utah, de los que la mitad fueron clasificados como bajo excretores.

Algunos autores consideran que la utilización del C5DC como única variable para el cribado podría dar como resultado un porcentaje inaceptablemente elevado de falsos positivos o el riesgo de una sensibilidad menor del 100%. Este segundo caso implicaría el riesgo de aparición de falsos negativos, especialmente de aquellos casos con un fenotipo bioquímico leve que, sin embargo, tienen probablemente el mismo riesgo de descompensación grave que los pacientes con patrones bioquímicos claramente patológicos (146). Por este motivo, se ha tratado de identificar aquellas combinaciones de C5DC y cocientes C5DC/Cn que proporcionasen una sensibilidad del 100% y la mayor especificidad posible.

En un cribado de GA-I llevado a cabo en 605 000 recién nacidos, Lindner et al. (125) encontraron 6 casos de enfermedad, en los que el diagnóstico se confirmó mediante análisis de ácidos orgánicos en orina y análisis enzimáticos o genéticos. Todos los pacientes presentaban niveles elevados de C5DC y de los cocientes C5DC/C8 y C5DC/C16 (incluyendo un bajo excretor), sin que la administración de L-carnitina incrementase significativamente el nivel de C5DC o de los anteriores cocientes. Sin embargo, al analizar los casos falsos positivos observaron que únicamente mostraban elevación del C5DC, pero no de los cocientes C5DC/C8 o C5DC/C16.

Estos mismos autores (146) evaluaron retrospectivamente 429 162 neonatos nacidos entre 1998 y 2004 y observaron que utilizando únicamente la determinación de C5DC, se obtuvo una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99,505, siendo el número de falsos positivos de 2550. Sin embargo, la combinación de C5DC con los cocientes C5DC/(C8+C10)+C5DC/C16+C5DC/C0 obtuvo una sensibilidad del 100%, una especificidad de 99,942, siendo el número de falsos positivos, únicamente de 301.

8.2.3. Tasa de falsos positivos y VPP

Para Rinaldo et al. (88), la tasa de falsos positivos de un programa de cribado no debería ser superior al 0,3%. Como puede verse en la tabla 20, el porcentaje de falsos positivos en los estudios incluidos en esta revisión es del 0,02%, quince veces inferior al recomendado.

Igualmente, el VPP de un programa de cribado debería ser mayor del 20% (88). Sin embargo, aunque algunos programas superan ampliamente esta cifra (tabla 22), el conjunto de estudios incluidos tiene un VPP del 3,02%.

8.2.4. Falsos negativos de la prueba

Los únicos casos de falsos negativos descritos en los estudios incluidos corresponden al programa de cribado realizado entre 1997 y 2005 por Frazier et al. (39). Los autores encontraron dos falsos negativos de GA-I y aunque no especificaron a que años corresponden, se han incluido en la tabla de resultados a pesar de que corresponden únicamente al periodo 2003-2004. Los dos casos eran recién nacidos que no sobrepasaban los puntos de corte en el momento del cribado y que se encontraban asintomáticos, siendo diagnosticados más tarde. El primer caso tuvo una primera C5DC carnitina elevada que fue normal en la repetición y el segundo caso, presentó una C5DC por debajo del punto de corte. Tras estos resultados se redujo el punto de corte de la C5DC carnitina y se cambió el procedimiento de seguimiento para que a todas las muestras iniciales elevadas se les realizase pruebas confirmatorias.

Tabla 20. GA-I: Número absoluto y porcentaje de falsos positivos.

Estudio	Población cribada	VP	FP	% FP	% VPP
Programa gallego de cribado de metabolopatías 2010-2011 (56) ^a	43619	1	11	0,0252	8,33
Nennstiel-Ratzel et al. ^b	4 705 306	35	1301	0,0276	2,62
Lund et al. 2012 (58)	504 049	7	4	0,0008	63,64
Niu et al. 2010 (64)	1 321 123	13	682	0,0516	1,87
Hsieh et al. 2008 (130)	357 307	2	38	0,0106	5
		3	5	0,0014	37,5
Feuchtbaum et al. 2006 (75)	353 894	1	4	0,0011	20
Frazier et al. 2006 (39)	239 415	1	0	0,0000	100
Lindner et al. 2004 (125)	605 000	6	206	0,0340	2,83
Schulze et al. 2003 (79)	250 000	3	59	0,0236	4,84
Total	8 379 713	72	2310	0,0276	3,02

Fuente: Elaboración propia.

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

^a Los datos corresponden a 2010-2011, únicos años en los que se comunica el número de FP

^b Elaboración propia a partir de los datos anuales 2004-2010 del Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen Screening (DGNS).

Un estudio de seguimiento del “Programa gallego para la detección precoz de enfermedades endócrinas y metabólicas en periodo neonatal” detectó un caso falso negativo de GA-I, clasificado como bajo excretor y con una concentración de C5DC de 0,13 μM en el cribado neonatal (percentil 99,9 de 0,18 μM). A los 8 meses de edad presentó una encefalopatía aguda, observándose una concentración de C5DC urinaria retrospectiva muy elevada. Esto llevó a utilizar a partir de ese momento la concentración de C5DC en orina como marcador de la GA-I. En los diez años del cribado en Galicia, la GA-I ha tenido una incidencia de 1/30 023 y ha sido detectada por cribado en 1/35 027 recién nacidos, cifras más altas que las descritas en la literatura (86).

En las tablas 21 y 22 se pueden ver las características y parámetros de validez analítica de los programas de cribado de acidemia glutárica tipo I incluidos. Asimismo, en el anexo 8 se describen casos clínicos de pacientes con acidemia glutárica tipo I.

8.2.5. Beneficios del cribado de acidemia glutárica tipo I

Un diagnóstico precoz de la enfermedad a través del cribado y la instauración de un tratamiento adecuado puede llevar a una modificación de la historia natural de la GA-I. De cara al pronóstico de la enfermedad, el evento más relevante parece ser la aparición de crisis de encefalopatía (132, 147, 148). Kölker et al. (128) estudiaron 38 pacientes diagnosticados presintómicamente de GA-I mediante cribado (entre 1999 y 2005) y los compararon con una cohorte histórica de 62 pacientes diagnosticados por clínica entre 1975 y 1998, con un seguimiento acumulado de 685 años. Los autores observaron una reducción significativa de la presentación de crisis de encefalopatía en el grupo cribado (68% en la cohorte histórica y 11% en el grupo cribado, con una reducción del riesgo absoluto de presentar una crisis de encefalopatía de 0,67) y que la mayoría de los niños diagnosticados mediante cribado alcanzaron un desarrollo motor adecuado o únicamente con leve retraso. Sin embargo, los niños de la cohorte histórica vieron reducida su esperanza de vida, desarrollaron distonía en el 100% de los casos, problemas de alimentación en el 76% y otros trastornos graves del movimiento en el 71%. Por último, en los pacientes del grupo de cribado que habían presentado crisis de encefalopatía, la causa podría haber sido el haberse demorado el tratamiento urgente de la crisis en más de 24 horas o no haberse realizado, a pesar de presentar signos de alarma, como vómitos. En contraste, si el tratamiento urgente se instauró inmediatamente, no se produjeron crisis.

Strauss et al. (148) estudiaron una cohorte de 77 pacientes diagnosticados de GA-I entre 1988-2000 y de edades comprendidas entre 0 y 44 años. El grupo estaba formado por 37 personas de la etnia Amish (20 identificados mediante cribado) y 40 no Amish (2 por cribado), siendo seguidos prospectivamente más de 14 años. El 95% de los niños Amish diagnosticados mediante clínica presentaban daño en los ganglios basales, frente a sólo el 35% de los diagnosticados mediante cribado. Respecto a los 40 niños no Amish, diagnosticados tras presentación de alteraciones neurológicas, el 85% presentaron daños en los ganglios basales. Dos niños de este grupo que fueron diagnosticados antes de presentar clínica permanecían sanos. Los daños producidos a edades tempranas fueron más graves y la detección de niños asintomáticos redujo el riesgo de daño cerebral.

Wilcken et al. (54) evaluaron los resultados conseguidos a los 6 años del seguimiento de 461 500 pacientes diagnosticados de un ECM mediante cribado con MS/MS o mediante diagnóstico clínico (1 017 800 nacidos entre 1994 y 1998 y 533 400 nacidos entre 1998 y 2002). Los resultados se analizaron de forma separada y agrupada. Considerando sólo aquellos pacientes, tanto sintomáticos como asintomáticos, diagnosticados después de los 5 días de vida de ECM distintos de MCADD (que incluyen GA-I, IVA y LCHADD), en el grupo no cribado se produjeron 49 diagnósticos y 5 muertes, mientras que en el grupo cribado se produjeron 28 diagnósticos y sólo una muerte. De entre los pacientes no cribados, doce presentaban una discapacidad intelectual significativa (necesidad de supervisión o ayuda en todas las actividades) en comparación con ninguno de los 27 pacientes de la cohorte cribada. Además, 24 pacientes no cribados estaban en clases especiales o necesitaba una ayuda extra en la escuela (1,55 por 100 000), en comparación con uno entre los cribados (0,22 por 100 000). Los autores concluyen que el cribado mediante MS/MS se asocia con mejores resultados a los 6 años de seguimiento con menos muertes y menos discapacidades significativas.

A pesar de los resultados anteriores, la acidemia glutárica tipo I sigue siendo un reto terapéutico ya que existen casos en los que se produce deterioro neurológico a pesar de que el paciente no haya sufrido ninguna crisis documentada y de que hasta un 10-30% de los pacientes desarrollan crisis de encefalopatía aguda, a pesar de la detección mediante cribado neonatal y el tratamiento precoz del recién nacido (58).

Resumen sobre el cribado de la acidemia glutárica tipo I

- La acidemia glutárica tipo I (GA-I) es una enfermedad metabólica hereditaria autosómica recesiva originada por una deficiencia congénita del enzima glutaril-CoA deshidrogenasa (GCDH).
- Su incidencia en el mundo es de 1 caso por cada 100 000 nacimientos, si bien en España se han comunicado cifras más elevadas. Existen más de 200 mutaciones patológicas, y entre la población española, la mutación más prevalente es la c.293A>T, seguida de las mutaciones p.R402W y p.V400M.
- La macrocefalia suele estar presente ya desde el nacimiento (74% de los casos) y no se acompaña de ningún otro signo o síntoma. La forma más frecuente de presentación de la enfermedad es la de un episodio agudo de encefalopatía después de un episodio de estrés metabólico que habitualmente ocurre hacia los 9 meses de edad (el 90% durante el primer o segundo año de vida). Las secuelas son daños bilaterales del cuerpo estriado con trastornos del movimiento (generalmente distonía).
- La tasa estimada de supervivencia en los pacientes sintomáticos es del 50% a los 25 años de edad, muy influida por la edad de la primera crisis.
- El cribado de la enfermedad se realiza cuantificando los niveles de C5DC en sangre utilizando MS/MS y su confirmación mediante análisis de mutación en el gen GCDH y/o análisis enzimático de la GCDH.
- El tratamiento prematuro libre de lisina mantiene un crecimiento normal y se debe complementar con L-carnitina y en ocasiones con riboflavina. El seguimiento regular de los pacientes en centros especializados mejora el resultado y se debe prevenir la aparición de crisis de encefalopatía mediante un manejo intensivo precoz de las descompensaciones metabólicas.
- La sensibilidad y especificidad de la prueba de cribado es cercana al 100%, aunque algunos casos de pacientes bajo excretores podrían no ser detectados. El porcentaje de falsos positivos en los estudios incluidos es del 0,02%, quince veces inferior al recomendado. La

determinación combinada de C5DC y de otros marcadores reduce el número de falsos positivos. Únicamente en un estudio se han detectado casos de falsos negativos. El VPP es del 3,02%, al depender mucho de la prevalencia de la enfermedad.

- Un diagnóstico precoz de la enfermedad a través del cribado y la instauración de un tratamiento adecuado puede llevar a una modificación de la historia natural de la GA-I. El cribado reduce la mortalidad y de forma significativa, la presentación de crisis de encefalopatía en comparación con niños no cribados, siendo éste el evento más relevante de cara al pronóstico de la enfermedad. Además, el cribado permite alcanzar un desarrollo motor adecuado (o de solo leve retraso), en contraposición a los pacientes no cribados que mayoritariamente desarrollan distonía, problemas de alimentación y otros trastornos graves del movimiento.

Tabla 21. GA-I: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (II).

Estudio	Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	Puntos de corte $\mu\text{mol/l}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 recién nacidos
Programa gallego de cribado de metabopatías (56)	España (Galicia)	2001-2011	Hasta Dic.2002; 5 ^o -8 ^o día Dic.2002-2011; 3 ^o día 48h tras la ingesta	C5DC 0,13	7	232 011	1:33 144	3,02
Nennstiel-Ratzel et al. ^a	Alemania	2004-2010	36-72h	-	29	4 093 756	1:134 437	0,74
Lund et al. 2012 (58)	Dinamarca, Islas Feroe y Groenlandia	2002-2011	Antes de Feb.2009; 4 ^o -9 ^o día (mediana=5) Después: 2 ^o -3 ^o día (mediana 2,5 días)	C5DC 0,5 C5DC/C3 0,35 ó C5DC/C2 0,023	7	504 049	1:72 007	1,39
Juan-Fita et al. 2012 (59)	España (Murcia)	2007-2010	3 ^o día o a las 48h tras la ingesta	C5DC 1,850	1	71 595	1:71 595	1,40
Wilson et al. 2012 (57)	Nueva Zelanda	2006-2009	2 ^o día	-	2	185 000	1:92 500	1,08
Couce et al. 2011 (66)	España (Galicia)	2000-2010	3 ^o día	-	6	210 165	1:35 028	2,86
Harms et al. 2011 (60)	Alemania	2005-2008	36-72h	-	22	2 758 633	1:125 392	0,80
Lindner et al. 2011 (61)	Alemania (3 estados en el sudeste) ^b	1999-2009	<2002 3 ^o -5 ^o día >2002 36-72h	-	6	1 084 195	1:180 699	0,55
Vótava et al. 2011 (87)	República Checa	2002-2010	-	-	2	145 404	1:72 702	1,38
Yang et al. 2011 (136)	China	2008-2010	-	C5DC 0,03-0,14	2	129 415	1:64 708	1,55
Kasper et al. 2010 (62)	Austria	2002-2009	36-72h	-	9	622 489	1:69 165	1,45
Loukas et al. 2010 (63)	Grecia	2007-2009	72h	C5DC 0,30	0	45 000	-	-
Niu et al. 2010 (64)	Taiwán	2000-2009	24h después de la 1 ^a toma o 48h de vida (pero no más tarde de las 72h)	CFH y TIP: C5DC 0,3 NTUJH: C5DC 0,23	13	1 321 123	1:101 625	0,98
Vilainho et al. 2010 (66)	Portugal	2005-2008	3 ^o -6 ^o día	C5DC 0,2	6	316 243	1:52 707	1,90
Han et al. 2009 (69)	China	2001-2008	48-72h	-	1	169 261	1:169 261	0,69

Tabla 21. GA-I: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (II).

Estudio	Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	Puntos de corte $\mu\text{mol/l}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 recién nacidos
Wlicken et al. 2009 (54)	Australia	1994-2002	48-72h	-	3	461 500	1:153 833	0,65
Boneh et al. 2008 (143)	Australia	2001-2007	-	-	6	391 651	65 275	1,53
Hsieh et al. 2008 (130)	Taiwán	2001-2006	3º día	C5DC 0,22	5	357 307	1:71 461	1,40
La Marca et al. 2008 (71)	Italia (Toscana)	2002-2004	48-72h	C5DC 0,18	1	160 000	1:160 000	0,63
Torres-Sepulveda et al. 2008 (72)	México	2002-2004	>24h	-	0	42 264	-	-
Abdel-Hamid et al. 2007 (68)	Kuwait	2004-2006	-	-	0	1158	-	-
Kölker et al. 2007 (128)	Alemania	1999-2005	-	-	38	3 807 600	1:100 200	1,00
Lindner et al. 2007 (73)	Qatar	2003-2006	36-72h	-	0	25 214	-	-
Wilson et al. 2007 (55)	Australia	2004-2006	>48h	-	4	270 000	1:67 500	1,48
Huang et al. 2006 (53)	Taiwán	2001-2004	>48h y 24h tras 1ª ingesta	C5DC 0,15	2	199 922	1:99 961	1,00
Feuchtbaum et al. 2006 (75)	Estados Unidos (California)	2002-2003	-	-	1	353 894	1:353 894	0,28
Frazier et al. 2006 (39)	Estados Unidos (Carolina del Norte)	1997-2005	>24h (media 39h)	(A partir de 2003) C5DC 0,38	5	944 078	1:188 816	0,53
Yoon et al. 2005 (76)	Corea del Sur	2001-2004	48-72h (95% antes de 72h)	C5DC 0,22	2	79 179	1:39 590	2,53
Comeau et al. 2004 (78)	Estados Unidos (Massachusetts)	1999-2003	Alcanzan 2500g de peso	C5DC 0,21	0	318 535	-	-
Hoffmann et al. 2004 (77)	Alemania (Baviera y Baden-Württemberg)	1999-2000	-	-	2	382 247	1:191 124	0,62
Lindner et al. 2004 (125)	Alemania (Baden-Württemberg)	1998-2004	-	C5DC 0,17	6	605 000	1:100 833	0,99
Schulze et al. 2003 (79)	Alemania (Baden-Württemberg)	1998-2001	3º-7º día (mediana 5)	C5DC 0,14 C5DC/C8 1,8 C5DC/C16 0,06	3	250 000	1:83 300	1,2

Fuente: Elaboración propia.

C2: Acetilcarnitina; C3: Propionilcarnitina; C5DC: Glutairilcarnitina; C8: Octanoilcarnitina; C16: Palmitolcarnitina; CFH: Chinese Foundation of Health; TTP: Taipei Institute of Pathology; NTUJH: National Taiwan University Hospital.

*Elaboración propia a partir de los datos anuales 2004-2010 de Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (DGNS).

^b Baden-Württemberg, Rheinland-Palatinat, North Rhine-Westphalia.

Tabla 22. GA-I: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (II).

Estudio	Periodo	Edad de cribado	Puntos de corte (µmol/l)	Población cribada	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN
Programa gallego de cribado de metabopatías (56)	2010-2011	Hasta Dic.2002; 5º-8º día Dic.2002-2011: 3º día 48h tras la ingesta	C5DC 0,13	43 619	43 607	1	0	11	0,0252	100	99,98	8,33	100
Nennstiel-Ratzel et al. ^a	2004-2010	>36h	-	4 705 306	4703970	35	0	1301	0,0276	100	99,97	2,62	100
Lund et al. 2012 (56)	2002-2011	3º día (mediana 2,5 días)	C5DC 0,5 C5DC/C3 0,35 ó C5DC/C2 0,023	504 049	504 038	7	0	4	0,0008	100	99,99	63,64	100
Niu et al. 2010 (64)	2000-2009	24h después de la 1ª toma o 48h de vida	OFH y TIP: C5DC 0,3 NTUH; C5DC 0,23	1 321 123	1 320 428	13	0	682	0,0516	100	99,95	1,87	100
Hsieh et al. 2008 (130)	2001-2005	3º día	2001-Feb 2005: C5DC 0,13	357 307	-	2	0	38	0,0106	-	-	5	100
	2005-2006		A partir Feb 2005: C5DC 0,22		-	3	0	5	0,0014	-	-	-	37,5
Feuchtbaum et al. 2006 (75)	2002-2003	-	-	353 894	353 889	1	0	4	0,0011	100	99,99	20	100
Frazier et al. 2006 (99)	2003-2004	>24h (media 39h)	(A partir de 2003) C5DC 0,38	239 415	239412	1	2 ^b	0	0,0000	33,3	99,99	100	99,99
Lindner et al. 2004 (125)	1998-2004	-	C5DC 0,17	605 000	604 788	6	0	206	0,0340	100	99,97	2,83	100
Schulze et al. 2003 (79)	1998-2001	3º-7º día (mediana 5)	C5DC 0,14 C5DC/C8 1,8 C5DC/C16 0,06	250 000	249 938	3	0	59	0,0214	100	99,98	4,84	-

Fuente: Elaboración propia.

%FP: Porcentaje de Falsos Positivos; C2: Acetilcarnitina; C3: Propionilcarnitina; C5DC: Glutarilcarnitina; C8: Octanoilcarnitina; C16: Palmitolcarnitina; C16: Palmitolcarnitina; CFH: Chinese Foundation of Health; Esp.: especificidad; FN: Falsos Negativos; FP: Falsos Positivos; NTUH: National Taiwan University Hospital; Sens.: sensibilidad; TIP: Taipei Institute of Pathology; VN: Verdaderos Negativos; VP: Verdaderos Positivos; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

^a Elaboración propia a partir de los datos anuales 2004-2010 del Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (DGNS).

^b Aunque Frazier et al. encontraron dos falsos negativos de GA-I entre 1997 y 2005, no especifican en qué años ocurrieron.

9. Acidemia isovalérica

Número de Orphanet: ORPHA33	CIE-10: E71.1
Sinónimos: Déficit de isovaleril CoA deshidrogenasa	OMIM: 243500
Prevalencia: 1-9 / 1 000 000	UMLS: C0268575
Herencia: Autosómica recesiva	MeSH: C538167
Edad de inicio: Neonatal /infancia	MedDRA: –
	SNOMED CT: 87827003

La acidemia isovalérica (IVA) es una deficiencia de la flavoenzima mitocondrial isovaleril-CoA deshidrogenasa (IVD) que cataliza el tercer paso del catabolismo de la leucina (149). Esto conlleva un fallo en la oxidación de la isovaleril-CoA para transformarse en 3-metilcrotonil-CoA (150) y la acumulación de ácido isovalérico y otros derivados, como el ácido 3-hidroxisovalérico, N-isovalerilglicina e isovalerilcarnitina (C5) (151), que producen daños en el organismo.

9.1. Características de la enfermedad

9.1.1. Prevalencia de la enfermedad e incidencia al nacimiento

La incidencia de IVA al nacimiento es variable entre 1:250 000 en Estados Unidos (149) y 1:62 500 en Alemania (79). La prevalencia estimada de IVA es de 1 caso por 100 000 habitantes, entendiéndose por tal, la incidencia al nacer multiplicada por el cociente entre la esperanza de vida del paciente y la de la población general (37).

9.1.2. Genética y bioquímica de la IVA

La IVA es una enfermedad congénita que se hereda de forma autosómica recesiva. El gen afectado codifica la síntesis del enzima IVD, está localizado en el cromosoma 15q14-15 (142, 150), tiene un tamaño aproximado de 15 kb y contiene 12 exones y 11 intrones (152). Han sido caracterizadas al menos 33 mutaciones en pacientes diagnosticados de IVA (153); la más frecuente en pacientes caucásicos es la c.932C>T (p.A282V), secuenciada en casi la mitad de los casos (149, 151). El fenotipo de la enfermedad en los pacientes

que presentan esta mutación es leve y potencialmente asintomático. En el resto de mutaciones no se ha establecido una correlación genotipo-fenotipo (153). En Tailandia, la mutación descrita con más frecuencia es la C.457-3_2CA>GG (153), frecuente también en pacientes coreanos (150).

9.1.3. Historia natural y características clínicas de la enfermedad

Existen distintas formas de presentación:

- *Aguda neonatal*: se presenta en aproximadamente la mitad de los casos (149, 153). Los niños son normales al nacer y es en la primera y segunda semanas de vida cuando muestran los primeros síntomas de acidosis y encefalopatía, con vómitos y convulsiones que pueden evolucionar hacia el coma y la muerte debido al edema o a hemorragia.

Pueden estar presentes hiperamonemia, hiper o hipoglucemia e hipocalcemia, así como pancitopenia, neutropenia o trombopenia, que son frecuentes (154). Es frecuente que durante las crisis metabólicas el paciente presente un característico olor a “pie sudado”, especialmente apreciable en el sudor y el cerumen. La orina no presenta dicho olor debido a que el ácido isovalérico no conjugado, responsable del mismo, no se excreta en orina en una cantidad apreciable (154).

- *Crónica intermitente*: se manifiesta durante el primer año de vida o en la infancia, con retraso inespecífico del desarrollo psicomotor y en ocasiones del crecimiento. Estos pacientes tienen el riesgo de sufrir episodios intermitentes de descompensación metabólica desencadenados por situaciones de estrés.
- *Leve*: el cribado neonatal ha descubierto la existencia de una forma leve de la enfermedad en pacientes con una mutación c.932C>T (p.A282V) que, en la mayoría de los casos, se mantienen asintomáticos sin tratamiento.

El momento del inicio de los síntomas de una enfermedad es un criterio muy importante a la hora de tomar decisiones sobre la implantación de un programa de cribado, ya que éste no tendría sentido si un elevado porcentaje de pacientes presentase síntomas antes de disponer del resultado analítico. En el caso de la acidemia isovalérica, una revisión de casos sintomáticos de IVA publicados en la literatura mostró que de 37 pacientes supervivientes, el 49% comenzó con síntomas en la 1ª semana y el 84% dentro de las dos primeras semanas, mientras que de 20 pacientes con manifestaciones

neonatales y que fallecieron, el 75% lo hizo en la primera semana, habiendo fallecido el 100% en las dos primeras (155).

En general, los pacientes se pueden encontrar en cualquier lugar del espectro comprendido entre la presentación aguda y la crónica, y probablemente, la presentación inicial tenga un valor predictivo bajo (154). Los mecanismos fisiopatológicos que desencadenan el daño cerebral no han sido totalmente esclarecidos, aunque estudios realizados en ratas sugieren que la acumulación de metabolitos induce estrés oxidativo en el córtex cerebral (155). Así, existen pacientes que desarrollan un coeficiente intelectual normal a pesar de haber sufrido episodios graves de coma, mientras que en otros casos en los que aparentemente la clínica es leve se ha observado discapacidad intelectual.

La mayor parte de los episodios catabólicos ocurren en la primera infancia, y van disminuyendo con la edad. Las causas más frecuentes son la gastroenteritis y las infecciones de vías respiratorias altas, aunque en ocasiones no existe ninguna causa aparente que desencadene la crisis. Ya en la edad adulta, los principales factores que pueden desencadenar crisis pueden variar, e incluyen la anestesia general, el deporte excesivo, dietas hipocalóricas, ayuno, embarazo y alcohol (155).

9.1.4. Mortalidad y morbilidad

Un estudio realizado por Grünert et al. (155) en pacientes diagnosticados de acidemia isovalérica observó una mortalidad del 33% durante el primer episodio de acidosis metabólica en aquellos pacientes diagnosticados en las 5 primeras semanas de vida. En los pacientes que murieron durante este episodio, el inicio de los síntomas fue significativamente más temprano (mediana 3,5 días) que en los pacientes que sobrevivieron (mediana 7 días). En los pacientes diagnosticados a partir de las 5 semanas la mortalidad fue del 3%.

9.1.5. Diagnóstico

Si no se realiza el cribado, la detección de la enfermedad puede demorarse ya que la presentación clínica de la IVA es inespecífica. En la fase aguda neonatal los síntomas de cetoacidosis junto a la hipoglucemia pueden simular episodios de cetoacidosis diabética (156, 157) y aunque una crisis de acidosis metabólica junto con el olor característico a “pie sudado” puede orientar el diagnóstico, dicho olor no es patognomónico de la IVA y tampoco está presente en periodos libres de crisis.

El diagnóstico se puede confirmar mediante el análisis de ácidos orgánicos en orina, la observación de mutaciones del gen IVD y el estudio de la actividad enzimática de IVD en fibroblastos. El estudio de la actividad enzimática es útil, y a veces necesario, para determinar el fenotipo clínico y bioquímico especialmente en pacientes portadores de la mutación c.932C>T (p.A282V) (149).

9.1.6. Cribado

El cribado de la enfermedad no fue posible hasta que se empezaron a cuantificar los niveles sanguíneos de isovaleril carnitina (C5) mediante la espectrometría de masas en tándem (116).

Tras el cribado es preciso confirmar el diagnóstico ya que la MS/MS no puede distinguir los isómeros isovaleril carnitina, 2-metilbutirilcarnitina y pivaloil carnitina. Por este motivo es necesario descartar otras situaciones en las que también se producen estos compuestos, como la acidemia glutárica tipo II, la deficiencia de 2-metilbutiril-CoA deshidrogenasa o la exposición del recién nacido a antibióticos que contengan derivados del ácido pivalico (ej. pivampicilina, aunque en España no se utiliza) (58, 158, 159). El diagnóstico se realiza mediante el análisis urinario de ácidos orgánicos. Es patognomónico encontrar isovalerilglicina (IVG) en la orina de los pacientes, ya que siempre está presente, independientemente del estado metabólico. También se excreta 3-OH-isovalerato aunque este metabolito puede estar presente en otros errores del metabolismo. Durante los episodios de cetoacidosis se pueden acumular otros metabolitos en orina (160).

El umbral de detección de C5 varía desde 0,4 $\mu\text{mol/l}$ (64) hasta 2 $\mu\text{mol/l}$ (79). En algunos laboratorios, además de la cuantificación de C5 se calculan algunos cocientes como C5/C8, C5/C4, C5/C3, C5/C2 (63, 71, 76, 79, 151), con el objetivo de disminuir el porcentaje de falsos positivos. En la tabla 23 se recogen los umbrales de detección utilizados en los estudios incluidos en esta revisión. También es útil emplear un cribado en dos pasos, midiendo primero C5 con un valor de corte bajo y luego la isovalerilglicina en la misma muestra (159).

Se ha observado que con el cribado neonatal se incrementa la detección de casos de IVA. Así, los diagnósticos realizados a través de cribado por Wilcken et al. (54) fueron 3 veces superiores a los realizados a través de la clínica. En su estudio se detectaron 2 casos de IVA en el grupo de 461 500 niños cribados (1:230 750 ó 0,43 por 100 000 nacimientos), y el mismo número de casos en los 1 551 200 niños no cribados (1:775 600 ó 0,13 por 100 000).

Tabla 23. IVA: Edad de cribado y puntos de corte mediante MS/MS.

Estudio	Periodo Estudio	Edad	Puntos de corte $\mu\text{mol/l}$
Programa gallego de cribado de metabolopatías (56)	2001-2011	Hasta Dic 2002: 5 ^o -8 ^o día Dic 2002-2011: 3 ^o día/48h tras la ingesta	C5 0,96
Nennstiel-Ratzel et al. ^a	2004-2010	36-72h	-
Wilson et al. 2012 (57)	2006-2009	2 ^o día	-
Lund et al. 2012 (58)	2002-2011	Antes de Feb 2009: 4 ^o -9 ^o día Después: 2 ^o -3 ^o día	C5 0,43
Ensenauer et al. 2011 (151)	1999-2008	Primeros 5 días	C5 1,37 ó C5 0,51+2 cocientes elevados
Harms et al. 2011 (60)	2005-2008	36-72h	-
Juan-Fita et al. 2011 (59)	2007-2010	3 ^o día o 48h tras 1 ^a ingesta	C5 0,611
Lindner et al. 2011 (61)	1999-2009	<2002 3 ^o -5 ^o día; \geq 2002 36-72h	-
Kasper et al. 2010 (62)	2002-2009	36-72h	-
Loukas et al.2010 (63)	2007-2009	72h	C5 1,00
Niu et al.2010 (64)	2000-2009	48h de vida y 24h tras 1 ^a ingesta	(Borderline/Positivo) CFH: C5 0,6/1,2 TIP: C5 0,6/1,5 NTUH: C5 0,4/1,1
Vilarinho et al.2010 (66)	2005-2008	3 ^o -6 ^o día	C5 1
Wilcken et al. 2009 (54)	1994-2002	48-72h	C5 1,4
La Marca et al.2008 (71)	2002-2004	48-72h	C5 0,56
Torres-Sepúlveda et al.2008 (72)	2002-2004	>24h	C5 1,19
Lindner et al. 2007 (73)	2003-2006	36-72h	-
Matern et al. 2007 (52)	2004-2007	-	C5 0,5
Wilson et al.2007 (55)	2004-2006	>48h	C5 1,4
Huang et al. 2006 (53)	2001-2004	>48h y 24h tras 1 ^a ingesta	C5 0,53
Frazier et al. 2006 (39)	1997-2005	>24h	C5 1,16
Yoon et al. 2005 (76)	2001-2004	48-72h	C5 1,2
Comeau et al. 2004 (78)	1999-2003	Alcanzan 2500g de peso	C5 1,2
Schulze et al. 2003 (79)	1998-2001	3 ^o -7 ^o día	C5 2

Fuente: Elaboración propia. C2: Acetilcarnitina; C3: Propionilcarnitina; C4: Butirilcarnitina; C5: Isovalericarnitina; CFH: Chinese Foundation of Health; NTUH: National Taiwan University Hospital; TIP: Taipei Institute of Pathology.

^a Elaboración propia a partir de los datos anuales 2004-2010 del Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening (DGNS).

9.1.7. Tratamiento

Consiste en dieta y en unas medidas específicas para la prevención y manejo de las descompensaciones metabólicas. El aporte proteico y calórico debe ser adecuado para mantener un crecimiento normal y mantener un estado de anabolismo.

TRATAMIENTO DIETÉTICO

Restricción proteica

Se debe establecer una dieta con la que se reduzca el catabolismo proteico, en especial, la producción de isovaleril-CoA a partir del catabolismo de la leucina. Dado que las necesidades proteicas por kg de peso corporal disminuyen con la edad, la ingesta proteica en la primera infancia será de aproximadamente 2gr/Kg/día, disminuyendo hasta 1,5-2 gr/Kg/día en el resto de la niñez (116). En pacientes con síntomas clínicos recurrentes, además de la restricción proteica general puede ser necesaria una restricción específica de leucina, sin olvidar que una reducción importante puede producir rabdomiolisis (154).

El aporte calórico será algo mayor que en niños normales, alrededor de 120-160 calorías/Kg/día (160). El aporte energético puede verse reducido por distintos factores: restricción de alimentos que contengan proteínas (a menudo ricos en calorías), anorexia, dificultades en la alimentación relacionadas con la disfunción neurológica o debido a la limitada variedad de alimentos en la dieta o al retraso en la alimentación oral o de alimentos sólidos (116).

En el seguimiento es esencial monitorizar el peso, la altura y la circunferencia cefálica (154), ya que no puede utilizarse la leucina como control metabólico al no acumularse en sangre. De todas formas, si la restricción proteica es demasiado rigurosa pueden encontrarse valores bajos de leucina (116).

Glicina

La isovaleril-CoA se conjuga enzimáticamente con la glicina y es excretada en orina. La administración de glicina previene y reduce la acumulación de ácido isovalérico tras una carga de leucina y con ello la duración y gravedad de los síntomas durante una enfermedad intercurrente. En casos graves una dosis entre 150-250 mg/Kg/día parece razonable (tabla 24). Aunque existe preocupación por la potencial toxicidad de la glicina, no se ha descrito ningún caso en que haya ocurrido (154).

Tabla 24. IVA: Recomendaciones de tratamiento.

Terapia	Fenotipo	
	Leve o intermedio ^a	Grave ^b
Prevención de crisis metabólicas	Seguimiento clínico cercano; promover anabolismo durante enfermedades intercurrentes	
Dieta	No	Restricción proteica
Medicación	Carnitina: 30-50 mg/Kg/día si la concentración de carnitina libre es baja	Carnitina: 100 mg/Kg/día
	No	Glicina: 150-250 mg/Kg/día

Fuente: Vockley et al., 2006 (154).

^a Leve o intermedio: Concentración de C5 entre 0,8 y 6 $\mu\text{mol/l}$ en muestra de sangre de cribado neonatal; isovalerilglicina en orina de 15 a 195 mmol/mol de creatinina [Ensenauer et al., (149)]. ^b Grave: Concentración de C5 hasta 21,7 $\mu\text{mol/l}$ en muestra de sangre de cribado neonatal; isovalerilglicina en orina hasta 3300 mmol/mol de creatinina [Ensenauer et al., (149)].

Carnitina

La identificación de isovalerilcarnitina en sangre y orina junto con el hecho de que a menudo se observa una deficiencia secundaria de carnitina libre en pacientes con IVA ha derivado en el uso de carnitina en el tratamiento, generalmente a una dosis de 100 mg/Kg/día (153, 154).

PREVENCIÓN Y MANEJO URGENTE DE LAS DESCOMPENSACIONES METABÓLICAS

Los episodios de descompensación metabólica pueden estar desencadenados por situaciones de estrés metabólico, como enfermedades intercurrentes, ayuno prolongado, intervenciones quirúrgicas, etc. Para prevenir la aparición de crisis durante dichos episodios es necesario aumentar de forma inmediata el aporte calórico, a través de soluciones orales que contengan azúcares simples y formulas metabólicas libres de leucina. Si la alimentación oral se ve interrumpida se ha de administrar solución glucosada por vía parenteral. La ingesta de leucina ha de ser reducida aproximadamente al 50% del mínimo diario habitual del paciente y volver a la normalidad después de 24h para promover el anabolismo (154)

Las crisis metabólicas suelen cursar con emesis, letargia y signos de acidosis. Es importante iniciar el tratamiento lo más rápido posible y en general con ingreso hospitalario. El tratamiento consiste en la administración por vía oral de soluciones glucosadas, con o sin lípidos, a intervalos de 2-3h durante las 24 horas. Si el tratamiento no es posible por vía oral puede administrarse por vía enteral y en casos de deterioro o intolerancia, por vía parenteral (116). Pueden ser necesarias medidas adicionales para mantener

la glucemia, corregir la acidosis y la hiperamonemia, controlar la hiperosmolaridad y tratar la infección intercurrente, en su caso. De forma general no está indicado el uso de benzoato sódico y de fenilbutirato (154).

En cuanto sea posible debe reintroducirse la ingesta oral incluyendo, si son tolerados, niveles de proteínas que eviten el catabolismo. De no ser así se deben administrar aminoácidos por vía parenteral (154).

MANEJO DE CASOS LEVES (MUTACIÓN c.932C>T)

Todavía no se ha esclarecido la repercusión que pueda tener en un paciente el poseer la mutación c.932C>T. En estos casos parece razonable realizar un seguimiento de la clínica del paciente, especialmente en momentos de alto riesgo de crisis metabólicas. Una recomendación adicional sería aportar un suplemento de pequeñas dosis de carnitina si sus niveles en plasma son bajos (154).

9.2. Evaluación de diferentes programas de cribado de la enfermedad

9.2.1. Tasa de detección de la enfermedad

Se calculó a partir de los estudios incluidos en esta revisión y la cifra estimada a nivel mundial fue de 1 caso por cada 114 054 nacimientos (0,88 casos por 100 000 nacimientos) (tabla 25). Es necesario tener en cuenta que los datos calculados son aproximados ya que existe solapamiento entre algunos de los estudios incluidos.

La incidencia global en Europa es similar a la mundial aunque con grandes variaciones en los estudios que van desde 1:62 500 (151) hasta 1:622 489 (62). Esta gran disparidad entre estudios se puede observar también en Asia y Oceanía en donde las incidencias totales fueron 1:320 045 y 1:183 300, respectivamente. En América los resultados fueron similares a los de la población mundial (1:184 308) y en Oriente Medio no se detectó ningún caso de IVA, posiblemente debido al pequeño tamaño de las poblaciones a estudio.

En lo que se refiere a España, en el programa de cribado realizado en Galicia no se registró ningún caso de IVA, mientras que en el realizado en Murcia se detectó un caso en 70 000 neonatos (59).

Tabla 25. IVA: Número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento.

Estudio	Lugar	Periodo Estudio	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 recién nacidos
EUROPA						
Nennstiel-Ratzel et al. ^a	Alemania	2004-2010	52	4 705 306	1:90 487	1,10
Harms et al. 2011 (60)	Alemania	2005-2008	24	2 758 633	1:114 943	0,87
Ensenauer et al. 2011 (151)	Alemania (Baviera)	1999-2008	24	1 612 105	1:67 171	1,49
Lindner et al. 2011 (61)	Alemania (3 estados en el sudoeste) ^b	1999-2009	15	1 084 195	1:72 280	1,38
Hoffmann et al. 2004 (77)	Alemania (Baviera, Baden-Württemberg)	1999-2000	2	382 247	1:191 124	0,52
Schulze et al. 2003 (79)	Alemania (Baden-Württemberg)	1998-2001	4	250 000	1:62 500	1,6
Kasper et al. 2010 (62)	Austria	2002-2009	1	622 489	1:622 489	0,16
Programa gallego de cribado de metabopatías (56)	España (Galicia)	2001-2011	0	232 011	-	-
Couce et al. 2011 (86)	España (Galicia)	2000-2010	0	210 165	-	-
Juan-Fita et al. 2012 (59)	España (Murcia)	2007-2010	1	71 595	1:71 595	1,40
Loukas et al. 2010 (63)	Grecia	2007-2009	0	45 000	-	-
La Marca et al. 2008 (71)	Italia (Toscana)	2002-2004	1	160 000	1:160 000	0,63
Vilariño et al. 2010 (66)	Portugal	2005-2008	3	316 243	1:105 141	0,95
Total Europa			127	12 449 989	1:98 031	1,02
AMÉRICA						
Torres-Sepúlveda et al. 2008 (72)	México	2002-2004	0	42 264	-	-
Feuchtbaum et al. 2006 (75)	Estados Unidos (California)	2002-2003	0	353 894	-	-
Frazier et al. 2006 (39)	Estados Unidos (Carolina del Norte)	1997-2005	7	944 078	1:134 868	0,74

Estudio	Lugar	Periodo Estudio	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 recién nacidos
Comeau et al. 2004 (78)	Estados Unidos (Massachusetts)	1999-2003	2	318 535	1:190 768	0,63
Total América			9	1 658 771	1:184 308	0,54
ASIA						
Yoon et al. 2005 (76)	Corea	2001-2004	3	79 179	1:26 393	3,79
Niu et al. 2010 (64)	Taiwán	2000-2009	2	1 321 123	1:660 562	0,15
Huang et al. 2006 (53)	Taiwán	2001-2004	0	199 922	-	-
Total Asia			5	1 600 224	1:320 045	0,31
OCEANÍA						
Wilson et al. 2007 (55)	Australia	2004-2006	0	270 000	-	-
Wilcken et al. 2009 (54)	Australia	1994-2002	2	461 500	1:230 750	0,43
Wilson et al. 2012 (57)	Nueva Zelanda	2006-2009	3	185 000	1:61 667	1,62
Total Oceania			5	916 500	1:183 300	0,55
ORIENTE MEDIO						
Abdel-Hamid et al. 2007 (38)	Kuwait	2004-2006	0	1158	-	-
Lindner et al. 2007 (73)	Qatar	2003-2006	0	25 214	-	-
Total Oriente medio			0	26 372	-	-
TOTAL MUNDIAL			146	16 651 856	1:114 054	0,88

Fuente: Elaboración propia.

^a Elaboración propia a partir de los datos anuales 2004-2010 del Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening (DGNS).

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

9.2.2. Sensibilidad y especificidad de la prueba

Como se puede ver en la tabla 26, la sensibilidad y el VPN de los estudios en los que se evaluó el cribado neonatal de acidemia isovalérica fue en todos los casos del 100%, al no detectarse ningún falso negativo. La especificidad fue cercana al 100% y el VPP muy variable, desde 0,3% hasta 50%, con una mediana de 8,9%.

Tabla 26. IVA: Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de programas de cribado.

Estudio	Población cribada	Sens	Esp	VPP	VPN
Nennstiel-Ratzel et al. ^a	4 705 306	100	99,98	8,23	100
Ensenauer et al. 2011 (151)	1 612 105	100	99,98	7,00	100
Niu et al. 2010 (64)	1 321 123	100	99,51	0,03	100
Frazier et al. 2006 (39)	239 415	100	99,99	50	100
Schulze et al. 2003 (79)	250 000	100	99,99	10,81	100

Fuente: elaboración propia.

Sens.: sensibilidad; Esp.: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

^aElaboración propia a partir de los datos anuales 2004-2010 del Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening (DGNS).

Ensenauer et al. (151) realizaron el cribado en aproximadamente 1,6 millones de recién nacidos, entre los que detectaron 24 casos de IVA, once de ellos de fenotipo leve/intermedio. La incidencia de IVA en ese estudio (1:67 171) fue de las más altas observadas. Los altos valores de sensibilidad y especificidad de la prueba podrían explicarse a que, además de la determinación de C5, en los casos en los que éste se encontraba entre el percentil 99 y el 99,99, se determinaron también los cocientes C5/C8, C5/C4 y C5/C3. Cuando al menos dos de ellos estaban alterados, realizaban pruebas de confirmación, siendo la tasa de rellamada del 0,024%. Por otro lado, estos autores calcularon que si en lugar de utilizar dos cocientes positivos (todos por encima del percentil 99) utilizasen tres, la tasa de rellamada disminuiría del 0,024% al 0,01%, aumentando el VPP del 7,0% al 13%. Hasta la fecha de publicación, el estudio no había detectado ningún falso negativo. Los autores también indican que calcularon varios cocientes adicionales (C5/acetilcarnitina, carnitina libre y varias acilcarnitinas de cadena larga), pero no ayudaron a incrementar el poder discriminatorio.

Yoon et al. 2005(76) realizaron el cribado neonatal de 79 179 niños y detectaron 3 casos de IVA utilizando como referencia los valores de C5 y el cociente C5/C3. Uno de los casos fue detectado con un C5 elevado (19,9 µmol/l) y un cociente C5/C3 de 0,4 µmol/l, por debajo del límite (5,1 µmol/l). En el propio artículo los autores comentan que el valor de referencia de 5,1 µmol/l del cociente C5/C3 contrasta con el de 0,80 µmol/l utilizado en el estudio de Vreken et al. (161). En este último, el umbral se obtuvo al calcular el percentil 95 de una muestra de 250 niños hospitalizados de 1-10 años sin sospecha de enfermedad metabólica. Los valores de referencia del cociente C5/C3 en los estudios incluidos en esta revisión son mucho más bajos, con valores de 0,22 µmol/l (151) y de >0,29 µmol/l (71).

En el estudio de Shigumatsu et al. (159) se indica que sería razonable evitar la detección de recién nacidos con fenotipo leve y que debería considerarse un umbral de C5 muy por encima de 0,6 nmol/ml. Para ello tienen en cuenta otro estudio (154) en el que se considera caso leve a aquel en el que la concentración de C5 está entre 0,8 y 6 $\mu\text{mol/l}$ y la concentración de IVG en orina entre 15 y 195 mmol/mol creatinina. De todos modos, estos autores sugieren que sería necesario continuar investigando para determinar un umbral de corte ya que se han descrito casos de solapamiento de los valores séricos de C5 e urinarios de IVG entre casos leves y moderados y los niveles de C5 pueden variar debido a deficiencia de carnitina.

9.2.3. Tasa de falsos positivos y VPP

En la tabla 27 se muestra el número de falsos positivos, su porcentaje y el VPP de los programas de cribado evaluados. Tal y como se ha comentado anteriormente, uno de los problemas que plantea la espectrometría por MS/MS es que no puede diferenciar los isómeros isovaleril carnitina, 2-metilbutirilcarnitina y pivaloil carnitina, por lo que enfermedades como la acidemia glutárica tipo II, deficiencia 2-metilbutiril-CoA deshidrogenasa y la exposición a antibióticos que contengan ácido pivalico pueden dar también valores elevados de C5. Para reducir el número de falsos positivos se están desarrollando actualmente nuevos tipos de pruebas, como la medición de los niveles de isovalerilglicina mediante (LC-MS/MS) (cromatografía líquida acoplada a MS/MS) (159) o la separación de isómeros de C5 mediante (UPLC-MS/MS) (*Ultra Performance Liquid Chromatography*) (162) en la propia muestra de sangre.

Tabla 27. IVA: Número absoluto y porcentaje de falsos positivos.

Estudio	Población cribada	VP	FP	% FP	VPP
Nennstiel-Ratzel et al. ^a	4 705 306	52	580	0,0123	8,23
Ensenauer et al. 2011 ^b (151)	1 612 105	24	-	-	7,00
Niu et al. 2010 (64)	1 321 123	2	6530	0,4943	0,03
Frazier et al. 2006 (39)	239 415	1	1	0,0004	50
Schulze et al. 2003 ^c (79)	250 000	4	33	0,0132	10,81
Total	6 515 844	59	7144	0,1096	0,82

Fuente: Elaboración propia. %FP: Porcentaje de Falsos Positivos; FP: Falsos Positivos; VP: Verdaderos Positivos; VPP: Valor Predictivo Positivo. ^aElaboración propia a partir de los datos anuales 2004-2010 del Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen Screening (DGNS).

^bLos datos de Ensenauer et al. 2011 no fueron incluidos para el cálculo de los valores totales ya que se desconoce el número de falsos positivos. ^cEn el estudio hubo dos casos sospechosos no contabilizados ni como VP ni como FP.

Debido a que el umbral de detección de la IVA suele ser relativamente alto (C5 1,16-2 $\mu\text{mol/l}$), es poco probable que la 2-metilbutiril-CoA deshidrogenasa pueda provocar falsos positivos al ser su umbral habitualmente menor (C5 0,26-0,91 $\mu\text{mol/l}$). Por otro lado, la detección incidental del déficit de 2-metilbutiril-CoA deshidrogenasa tiene un beneficio cuestionable ya que los pacientes detectados parecen mantenerse asintomáticos sin tratamiento, si bien no puede excluirse totalmente que puedan aparecer síntomas desencadenados por estrés metabólico (151).

En el estudio de Niu et al. (64) se utilizaron 2 umbrales de detección. Un umbral positivo con el que, si resultado del test era igual o superior, se refería al paciente a un centro especializado para realizar pruebas diagnósticas. Si el resultado obtenido estaba por encima del umbral borderline pero por debajo del positivo, se solicitaba la repetición de la muestra de sangre. Los falsos positivos de la tabla 29 fueron obtenidos con el umbral borderline. En el estudio utilizaron dos puntos de corte distintos según el centro donde se realizó el test. Estos puntos de corte fueron de 0,6 y 0,4 $\mu\text{mol/l}$, siendo el de 0,4 el umbral de C5 más bajo de todos los estudios incluidos en esta revisión. Si se hubiese utilizado únicamente el umbral positivo (1,1 $\mu\text{mol/l}$, 1,2 $\mu\text{mol/l}$, 1,5 $\mu\text{mol/l}$, respectivamente en cada centro) no se hubiesen detectado los 2 casos de IVA encontrados.

Por otro lado, en otros estudios se ha observado que al repetir la muestra de acilcarnitinas en el cribado de acidurias orgánicas, el segundo resultado puede ser normal. Para evitar este fenómeno, Niu et al. (64) aportaron una carga oral de carnitina durante 3 días y de esta manera no obtuvieron ninguna segunda muestra con resultado normal. Sin embargo, y dado que la mayor parte de los pacientes recibieron la carga de carnitina durante las pruebas de confirmación y no en el momento de la repetición de la prueba, es necesario continuar investigando para verificar si este método es realmente beneficioso (64).

En el estudio de Frazier et al. (39), también se utilizaron un umbral borderline y un umbral positivo, de manera que cuando una muestra estaba por encima del umbral borderline se repetía el test a partir de la misma muestra y si este segundo test volvía a ser positivo se contactaba con el paciente para realizar las pruebas de confirmación. En el caso de la IVA, 55 pacientes obtuvieron un resultado por encima del umbral borderline, aunque sólo uno tuvo un resultado positivo en el segundo test. Este caso finalmente no fue confirmado con las pruebas diagnósticas.

El importante número de falsos positivos, especialmente en el estudio de Niu et al. (64), hace que el VPP de la prueba de cribado de IVA sea muy bajo.

9.2.4. Falsos negativos de la prueba

En ninguno de los estudios incluidos en esta revisión se declaró haber detectado algún falso negativo de IVA.

En las tablas 28 y 29 se pueden ver las características y parámetros de validez analítica de los programas de cribado de acidemia isovalérica. Asimismo, en el anexo 9 se describen casos clínicos de pacientes.

9.2.5. Beneficios del cribado de IVA

Dionisi-Vici et al. (163) compararon la historia natural de las acidurias orgánicas en dos grupos de pacientes: 29 pacientes diagnosticados mediante clínica y seguidos en un hospital de Roma desde 1983 (15 pacientes con aciduria metilmalónica, 13 con aciduria propiónica y uno con IVA) y 18 pacientes diagnosticados mediante cribado en Australia y Alemania (7 con IVA, 7 con aciduria propiónica y 4 con metilmalónica). Aunque se observaron mejores resultados con el cribado, con disminución de la mortalidad precoz, síntomas menos severos en el momento del diagnóstico y un desarrollo neurológico a corto plazo más favorable, es preciso hacer notar que sólo hubo un caso de IVA en la cohorte clínica. El hecho de una prevalencia mucho más alta de IVA en la cohorte de cribado plantearía la posibilidad de que el cribado identifica pacientes más leves o sin enfermedad.

Grünert et al. (155) analizaron de forma retrospectiva los datos clínicos de 21 niños y adultos diagnosticados de IVA entre 1976 y 1999. El 57% de los pacientes (12/21) fueron diagnosticados en las 5 primeras semanas de vida (el 75% en la primera semana) y el 43% (9/21) después del primer año de vida, siendo una crisis metabólica la principal causa del diagnóstico. Dieciséis de estos niños fueron sometidos a una evaluación del estado neurológico y neurocognitivo. El 44% de los pacientes evaluados (7/16) mostraron una disfunción motora leve y sólo el 19% (3/16) tenía déficits cognitivos. El coeficiente de inteligencia no se relacionó con el número de descompensaciones metabólicas moderadas/graves, aunque sí se observó una relación inversa significativa entre el coeficiente de inteligencia y la edad de diagnóstico (en días) en aquellos pacientes con no más de dos episodios.

Por otra parte, el 82% de los pacientes diagnosticados de forma temprana no presentaron trastornos del aprendizaje, frente al 44% de los diagnosticados de forma tardía. Estos datos apuntarían a que en la acidemia isovalérica, el factor determinante en la extensión de la neuropatología sería el daño crónico en lugar del agudo, lo que implicaría que las formas tardías de presentación podrían beneficiarse de un diagnóstico y tratamiento precoz.

Estos mismos autores (155) revisaron también 155 casos descritos en la literatura científica internacional, de los que 81 fueron diagnosticados de forma temprana en las 5 primeras semanas de vida (con una edad de comienzo de los síntomas de $6,8 \pm 5,4$ días) y 74 lo fueron de forma tardía. La mortalidad en el grupo de diagnóstico precoz fue del 33% durante el episodio inicial de crisis metabólica, mientras que en los pacientes diagnosticados a partir de las 5 semanas, la mortalidad fue del 3%. Datos neurocognitivos de 108 pacientes muestran que el 85% de los pacientes con un diagnóstico precoz tuvieron un desarrollo cognitivo normal, frente al 45% en los que el diagnóstico fue tardío.

En resumen, no hay evidencia de que el cribado neonatal de la acidemia isovalérica disminuya la mortalidad temprana en los pacientes con formas agudas de la enfermedad. Sin embargo, en la forma crónica intermitente, permitiría detectar la mayor parte de los casos antes de la aparición de síntomas. Existe evidencia indirecta de que la detección precoz de la enfermedad mejora el resultado neurocognitivo de estos pacientes.

Resumen sobre el cribado de la acidemia isovalérica

- La acidemia isovalérica (IVA) es una enfermedad metabólica hereditaria autosómica recesiva causada por una deficiencia de la flavoenzima mitocondrial isovaleril-CoA deshidrogenasa.
- Su incidencia mundial es de 1 caso por cada 114 000 nacimientos aunque en alguna región española se han observado incidencias más altas. En este sentido, el cribado aumenta la incidencia de la enfermedad con el diagnóstico de formas leves potencialmente asintomáticas. De las más de 33 mutaciones caracterizadas, la más frecuente en pacientes caucásicos es la c.932C>T (p.A282V).
- La presentación más frecuente de la acidemia isovalérica es la forma aguda neonatal, con acidosis y encefalopatía que pueden evolucionar hacia el coma y la muerte. La mitad de los casos sintomáticos se presentan en la primera semana de vida y hasta el 84% en la segunda semana. En las formas graves que producen el fallecimiento del paciente, el 75% ocurre en la primera semana. La forma crónica intermitente se manifiesta durante el primer año de vida o en la infancia, con retraso inespecífico del desarrollo psicomotor y en ocasiones del crecimiento. Estos pacientes tienen el riesgo de sufrir episodios intermitentes de descompensación metabólica desencadenados por situaciones de estrés y en ellos, el cribado de la enfermedad permitiría detectar la mayor parte de los casos antes de la aparición de síntomas.
- La mortalidad de la enfermedad es mayor si la crisis metabólica aparece antes de las cinco semanas de vida.
- El cribado de la enfermedad se realiza cuantificando los niveles sanguíneos de isovaleril carnitina (C5) mediante MS/MS y su confirmación mediante el análisis urinario de isovalerilglicina. Algunos laboratorios, además de la cuantificación de C5, calculan algunos cocientes como el C5/C8, C5/C4, C5/C3, o C5/C2. Cuando se establecen programas de cribado de esta enfermedad aumenta la incidencia de casos a expensas de la detección de casos leves o asintomáticos.
- El tratamiento de los pacientes afectados de IVA consiste en dieta (restricción proteica y aporte de carnitina y glicina) y unas medidas

específicas para la prevención y manejo de las descompensaciones metabólicas.

- La sensibilidad y el VPN de la prueba de cribado fueron del 100%, ya que no se detectó ningún falso negativo, con una especificidad cercana al 100%. El VPP en los estudios que utilizaron solamente la cuantificación de C5 fue muy bajo. La gran variedad de protocolos utilizados en los diferentes estudios hace difícil afirmar la existencia de una prueba de cribado válida y fiable. Para reducir el número de falsos positivos, se están desarrollando nuevos procedimientos analíticos, además de repetir el test o aportar una carga oral de carnitina.
- No hay evidencia de que el cribado neonatal de la acidemia isovalérica disminuya la mortalidad temprana en los pacientes con formas agudas de la enfermedad. Sin embargo, en la forma crónica intermitente, permitiría detectar la mayor parte de los casos antes de la aparición de síntomas. Existe evidencia indirecta de que la detección precoz de la enfermedad mejora el resultado neurocognitivo de estos pacientes.

Tabla 28. IVA: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (II).

Estudio	Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	Puntos de corte $\mu\text{mol/l}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 recién nacidos
Programa gallego de cribado de metabopatías (56)	España (Galicia)	2001-2011	Hasta Dic.2002: 5 ^o -8 ^o día Dic.2002-2011: 3 ^o día 48h tras la ingesta	C5 0,96	0	232 011	-	-
Nennstiel-Ratzel et al. ^a	Alemania	2004-2010	36-72h	-	52	4 705 306	1:90 487	1,10
Juan-Fita et al. 2012 (69)	España	2007-2010	3 ^o día o 48h tras la 1 ^a ingesta	C5 0,611	1	71 595	1:71 595	1,40
Wilson et al. 2012 (67)	Nueva Zelanda	2006-2009	2 ^o día	-	3	185 000	1:61 667	1,62
Couce et al. 2011 (66)	España (Galicia)	2000-2010	2000-2002: 5 ^o -8 ^o día 2003-2010: 3 ^o día	-	0	210 165	-	-
Ensenauer et al. 2011 (151)	Alemania (Baviera)	1999-2008	Primeros 5 días	C5 1,37 ó C5 0,51+2 ratios elevados: C5/C8 9,5; C5/C4 1,66; C5/ C3 0,22	24	1 612 105	1:67 171	1,49
Harms et al. 2011 (60)	Alemania	2005-2008	36-72h	-	24	2 758 633	1:114 943	0,87
Lindner et al. 2011 (61)	Alemania (3 estados en el sudoeste) ^b	1999-2009	<2002 3 ^o -5 ^o día ≥2002 36-72h	-	15 (5 clásicas, 10 leves)	1 084 195	1:72 280	1,38
Kasper et al. 2010 (62)	Austria	2002-2009	36-72h	-	1	622 489	1:622 489	0,16
Loukas et al. 2010 (63)	Grecia	2007-2009	72h	C5 1,00 C5/C2 0,11	0	45 000	-	-
Niu et al. 2010 (64)	Taiwán	2000-2009	24h después de la 1 ^a toma o 48h de vida (pero no más tarde de las 72h)	(Borderline/Positivo) CFH: C5 0,6/1,2 TIP: C5 0,6/1,5 NTUH: C5 0,4/1,1	2	1 321 123	1:660 562	0,15
Vilariinho et al. 2010 (66)	Portugal	2005-2008	3 ^o -6 ^o día	C5 1	3	316 243	1:105 141	0,95

Estudio	Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	Puntos de corte $\mu\text{mol/l}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 recién nacidos
Wlicken et al. 2009 (54)	Australia	1994-2002	48-72h	C5 1,4	2	461 500	1:230 750	0,43
La Marca et al. 2008 (71)	Italia (Toscana)	2002-2004	48-72h	C5 0,56 C5/C3 0,29 C5/C4 1,36 C5/C8 >4,2	1	160 000	1:160 000	0,63
Torres-Sepúlveda et al. 2008 (72)	México	2002-2004	>24h	C5 1,19	0	42 264	-	-
Abdel-Hamid et al. 2007 (38)	Kuwait	2004-2006	-	-	0	1158	-	-
Lindner et al. 2007 (73)	Qatar	2003-2006	36-72h	-	0	25 214	-	-
Wilson et al. 2007 (55)	Australia	2004-2006	>48h	C5 1,4	0	270 000	-	-
Huang et al. 2006 (63)	Taiwán	2001-2004	>48h y 24h tras 1ª ingesta	C5 0,53	0	199 922	-	-
Feuchtbaum et al. 2006 (75)	Estados Unidos (California)	2002-2003	-	-	0	353 894	-	-
Frazier et al. 2006 (69)	Estados Unidos (Carolina del Norte)	1997-2005	>24h (media 39h)	(A partir de 2003) C5 1,16	7	944 078	1:134 868	0,74
Yoon et al. 2005 (76)	Corea del Sur	2001-2004	48-72h (95% antes de 72h)	C5 1,2 C5/C3 5,1	3	79 179	1:26 393	3,79
Hoffmann et al. 2004 (77)	Alemania (Baviera y Baden-Württemberg)	1999-2000	-	-	2	382 247	1:191 124	0,52
Comeau et al. 2004 (78)	Estados Unidos (Massachusetts)	1999-2003	Alcanzan 2500g de peso	C5 1,2	2	318 535	1:190 768	0,63
Schutze et al. 2003 (79)	Alemania	1998-2001	3 ^a -7 ^a día (mediana 5)	C5 2 C5/C2 0,06	4	250 000	1:62 500	1,6

Fuente: Elaboración propia.

C2: Acetilcarnitina; C3: Propionilcarnitina; C4: Butirilcarnitina; C5: Isovalericarnitina; C8: octanoilcarnitina; CFH: Chinese Foundation of Health; NTUH: National Taiwan University Hospital; TIP: Taipei Institute of Pathology.

^a Elaboración propia a partir de los datos anuales 2004-2010 del Deutsche Gesellschaft für Neugeborenscreening (DGNS).

^b Baden-Württemberg, Rheinland-Palatinato, North Rhine-Westphalia.

Tabla 29. IVA: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (II).

Estudio	Periodo	Edad de cribado	Puntos de corte µmol/l	Población cribada	VN	VP	FN	FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN
Nennstiel-Ratzel et al. ^a	2004-2010	36-72h	-	4 705 306	4 704 674	52	0	580	100	99,98	8,23	100
Ensenauer et al. 2011 (151)	1999-2008	Primeros 5 días	C5 1,37 ó C5 0,51+2 ratios elevados C5/C8 9,5 C5/C4 1,66 C5/C3 0,22	1 612 105	-	24	0	-	100	99,98	7,00	100
Niu et al. 2010 (64)	2000-2009	24h después de la 1ª toma o 48h de vida (pero no más tarde de las 72h)	(Borderline/Positivo) CFH: C5 0,6/1,2 TIP: C5 0,6/1,5 NTUH: C5 0,4/1,1	1 321 123	1 314 591	2	0	6530	100	99,51	0,03	100
Frazier et al. 2006 (69)	2003-2004	>24h (media 39h)	(A partir de 2003) C5 1,16	239 415	239 413	1	0	1	100	99,99	50	100
Schulze et al. 2003 (79)	1998-2001	3º-7º día (mediana 5)	C5 2 C5/C2 0,06	250 000	249 963	4	0	33	100	99,99	10,81	100

Fuente: Elaboración propia.

%FP: Porcentaje de Falsos Positivos; C2: Acetilcarnitina; C3: Propionilcarnitina; C4: Butirilcarnitina; C5: Isovalericarnitina; CFH: Chinese Foundation of Health; Esp.: Especificidad; FN: Falsos Negativos; FP: Falsos Positivos; NTUH: National Taiwan University Hospital; Sens.: Sensibilidad; TIP: Taipei Institute of Pathology; VN: Verdaderos Negativos; VP: Verdaderos Positivos; VPN: Valor Predictivo Negativo; VPP: Valor Predictivo Positivo.

^aElaboración propia a partir de los datos anuales 2004-2010 del Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen Screening (DGNS).

10. Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga

Número de Orphanet: ORPHA5	CIE-10: E71.3 G60
Sinónimos: Déficit de LCHAD	OMIM: 609016
Prevalencia: 1-9 / 1 000 000	UMLS: C0342786
Herencia: Autosómica recesiva	MeSH: –
Edad de inicio: Neonatal /infancia	MedDRA: –
	SNOMED CT: 237999008

Los trastornos de la beta-oxidación de los ácidos grasos son un grupo de errores congénitos del metabolismo que producen su acumulación en el organismo y una disminución del metabolismo energético celular. Cada trastorno oxidativo se asocia con un defecto enzimático específico de la vía oxidativa de los ácidos grasos y afecta a la utilización y al almacenamiento de grasa.

La deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD) es una enfermedad metabólica muy poco frecuente, de transmisión autosómica recesiva con expresión variable, que se caracteriza por hipoglucemia grave, cardiomiopatía y posible muerte súbita infantil, fallo hepático progresivo, déficit neurosensoriales, debilidad muscular y rabdomiolisis tras ejercicio prolongado.

10.1. Características de la enfermedad

10.1.1. Recuerdo de la fisiopatología

La oxidación mitocondrial de los ácidos grasos es esencial para la producción de energía. La ruta metabólica es compleja y comprende diferentes pasos que incluyen el transporte de los ácidos grasos al citoplasma de los hepatocitos y de las células del tejido muscular esquelético y su posterior oxidación mitocondrial con la obtención de acetil CoA y cuerpos cetónicos

como sustratos energéticos. Para ello se precisa la integridad de una serie de mecanismos metabólicos que participan de forma sucesiva:

- Transporte citoplasmático de ácidos grasos y carnitina
- Acilación citoplasmática de los ácidos grasos con CoA
- Transporte mitocondrial de los complejos ácidos grasos-acilCoA unidos a carnitina.
- Beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos-acilCoA y síntesis de acetil CoA
- Utilización del acetil CoA para la síntesis de cuerpos cetónicos

Los ácidos grasos libres y la carnitina penetran en el citoplasma de los hepatocitos y miocitos a través de transportadores específicos. Allí se acilan con el CoA formándose acilCoA de ácidos grasos de cadena larga, que se transportan al interior de la membrana mitocondrial, en forma de ésteres de carnitina. El sistema de transporte está controlado por tres enzimas: carnitin palmitoil transferasa I y II (CPT I y II) y traslocasa.

La beta-oxidación mitocondrial del complejo ácido graso-acilCoA se realiza a través de la acción de cuatro enzimas específicos para cada longitud de cadena. Así, la primera reacción enzimática es controlada por la Acil CoA deshidrogenasa (de diferente longitud de cadena: VLCAD, LCAD, MCAD, SCAD); la segunda reacción es catalizada por la hidratasa enoil-CoA de cadena larga, común para todas las longitudes de cadena; la tercera reacción la cataliza la 3-hidroxi-acil deshidrogenasa (específica para cada longitud de cadena, VLCAD, LCHAD, MCAD y SCAD); la última reacción es catalizada por la tiolasa cetoacil-CoA de cadena larga (LKAT). Estos tres últimos enzimas se encuentran unidas formando el llamado “enzima trifuncional” (MTP), compuesta por 4 subunidades alfa (actividad LCHAD y enoil hidratasa) y 4 subunidades beta con actividad β -cetotiolasa (164).

Los acetil CoA, productos de la beta-oxidación mitocondrial, tienen una serie de efectos metabólicos: favorecen la síntesis de glucosa mediante la activación de la piruvato carboxilasa, primer enzima de la gluconeogénesis a partir de aminoácidos; son el sustrato para la síntesis del N-acetil glutamato, que activa el inicio del ciclo de la urea para metabolizar el amonio; los hepatocitos sintetizan cuerpos cetónicos a partir del acetil CoA (165).

10.1.2. Prevalencia estimada de la enfermedad e incidencia al nacimiento

La prevalencia estimada del déficit de LCHAD es de 1 caso por 100 000 habitantes, definiéndose como la incidencia al nacer multiplicada por el cociente entre la esperanza de vida del paciente y la de la población general (37). La incidencia observada en diferentes programas de cribado de LCHADD es variable, oscilando entre 1 caso por cada 75 000 nacimientos, hasta 1 caso por cada 250 000 (166).

10.1.3. Genética y bioquímica de la LCHADD

Las subunidades alfa y beta del enzima trifuncional están codificadas, respectivamente, por los genes HADHA y HADHB. El gen HADHA se localiza en el brazo largo del cromosoma 4, entre las posiciones 22 y 26 y posee 20 exones. La mutación más frecuente relacionada con la LCHADD se produce en el exón 15 de la subunidad alfa de la MTP y es la c.1528G>C, en la que la guanina es cambiada por citosina, produciéndose el cambio de ácido glutámico a glutamina en la posición 474 (p.E474Q) (167). Esta mutación aparece en el 65- 90% de los pacientes con deficiencia de LCHAD (168).

Es importante saber que la LCHADD debida a la mutación homocigota c.1528G>C se presenta con fenotipos clínicos heterogéneos, sugiriendo la importancia de otros factores genéticos y ambientales. (169).

10.1.4. Historia natural y características clínicas de la enfermedad

Las alteraciones del enzima MTP se clasifican en deficiencia global de MTP, déficit aislado de LCHAD y déficit aislado de cetotiolasa, si bien la más frecuente es la deficiencia aislada de LCHAD. El defecto provoca la acumulación tóxica de ésteres de acil-CoA de cadena larga y la incapacidad para sintetizar cuerpos cetónicos, fuente de energía de órganos como el corazón o el cerebro.

La deficiencia global de MTP va a dar lugar a tres fenotipos clínicos: a) una forma de cardiomiopatía letal; b) una forma hepática de comienzo infantil; y c) una forma neuromiopatía de inicio tardío. El fenotipo letal se caracteriza por una miocardiopatía dilatada grave, acidosis láctica y síndrome Reye-like, hipoglucemia hipocetósica y muerte neonatal. El fenotipo hepático aparece en los primeros meses de vida, presentándose con episodios de hipoglucemia hipocetósica, acidemia láctica, y letargia. Las características

de la forma neuromiopática de inicio tardío son una neuropatía periférica progresiva y mioglobinuria episódica (170).

La mayoría de los pacientes con déficit aislado de LCHAD presentan los síntomas típicos de los defectos de oxidación: descompensaciones metabólicas agudas, hipoglucemia hipocetósica y disfunción hepática (171). La cardiomiopatía también ha sido descrita. Síntomas crónicos inespecíficos, como retraso del desarrollo, colestasis hepática, problemas de alimentación, hipotonía o calambres musculares recurrentes se encuentran también en un 20% de los pacientes. Cuando hay afectación muscular, se observa rbdomiolisis con un incremento de la creatinina quinasa durante las crisis catabólicas. Una consecuencia a largo plazo es la retinitis pigmentaria progresiva, que aparece tanto en el déficit aislado de LCHAD como en la deficiencia de MTP (165).

De acuerdo con varios estudios, la neuropatía periférica aparece en el 80% de los casos de deficiencia global de MTP durante el seguimiento a largo plazo (172, 173), mientras que en el déficit de LCHAD aparece sólo en el 5–10% de los casos (171). En contraste, la retinopatía aparece en el 30–50% de los casos de LCHADD (171) mientras que sólo en un 5–13% de los pacientes con deficiencia de MTP (172, 173). Los mecanismos patogénicos responsables de estos rasgos clínicos no son conocidos suficientemente.

Se ha descrito también la aparición de síndrome de distrés respiratorio en niños con defectos del enzima trifuncional (tres de ellos con déficit de LCHAD). Uno de los pacientes falleció, observándose posteriormente la presencia de fibrosis pulmonar intersticial, mientras que los otros tres se recuperaron tras ventilación pulmonar (174).

La edad de aparición clínica más frecuente de la LCHADD es entre las 6 semanas y los 6 meses, con una clínica similar al síndrome de Reye, hipoglucemia, encefalopatía, alteración de enzimas hepáticas y, a menudo, miocardiopatía. Sin embargo, un pequeño grupo de pacientes (15%) presentan hipoglucemia en el primer mes de vida y a pesar de un tratamiento agresivo, un porcentaje fallece tras la aparición de estas manifestaciones agudas de la enfermedad.

Una encuesta (171) realizada a 50 pacientes diagnosticados de deficiencia de LCHAD mostró una media de edad de la presentación clínica de 5,8 meses (rango: 1 día-26 meses). Siete pacientes (15%) fueron diagnosticados en el periodo neonatal. Treinta y ocho pacientes (78%) tuvieron una presentación aguda con hipoglucemia hipocetósica. Once pacientes (22%) presentaron trastornos crónicos, como retraso de crecimiento, problemas de alimentación, enfermedad hepática colestásica, y/o hipotonía. De forma retrospectiva, un

82% de los pacientes que debutaron con una presentación aguda sufrieron también una combinación de alteraciones crónicas inespecíficas antes de las crisis metabólicas.

Otra encuesta (175), realizada en 75 pacientes con trastornos de la oxidación de ácidos grasos de cadena larga y reclutados de 18 centros europeos, mostró que el tratamiento dietético fue efectivo en muchos pacientes y pudo prevenir alteraciones metabólicas agudas y prevenir o revertir complicaciones graves como la cardiomiopatía. Sin embargo, un 76% de pacientes con trastornos del enzima multifuncional, incluyendo deficiencia de LCHAD, presentaron síntomas de miopatía a largo plazo, un 21% tuvieron neuropatía periférica irreversible y un 43%, retinopatía. De los 20 pacientes diagnosticados de LCHADD, 7 lo fueron a través de cribado y 13 mediante la clínica. Cuatro de los siete pacientes diagnosticados mediante cribado presentaron síntomas: cardiomiopatía (25% en el grupo cribado vs. 54% en el grupo de diagnóstico clínico), síndrome de Reye (25% vs. 46%), hipoglucemia (75% vs. 100%), hipotonía/miopatía (50% vs. 92%). No se produjeron muertes en el grupo de pacientes cribados, mientras que hubo tres en el grupo de pacientes diagnosticados por clínica.

10.1.5. Mortalidad y morbilidad de la enfermedad

Dependerá del tipo de déficit y así, la deficiencia completa de MTP tiene una mortalidad extremadamente elevada, de manera que en un estudio observacional de 60 pacientes, 59 murieron antes de los dos años de edad (176). Sin embargo, en déficits de LCHAD se informó de porcentajes de supervivencia del 62% (171). La morbilidad en los pacientes supervivientes es también elevada, con crisis metabólicas recurrentes y problemas musculares a pesar del tratamiento. Durante el cribado de 1,2 millones de recién nacidos, Sander et al. (177) identificaron 11 pacientes con alteraciones del enzima trifuncional de los que siete presentaban una deficiencia aislada de LCHAD y se desarrollaron satisfactoriamente, mientras que los otros cuatro fallecieron, dos con deficiencia total de MTP y otros dos, con deficiencia de LKAT.

10.1.6. Diagnóstico

La primera aproximación diagnóstica es a través del análisis de metabolitos en plasma, orina y sangre impregnada en papel absorbente, en concreto de carnitina, acilcarnitinas y ácidos grasos libres en plasma/sangre y de ácidos orgánicos y de acilglicinas en orina. El siguiente paso es realizar el diagnóstico diferencial entre una u otra deficiencia de MTP y para ello es necesario

un análisis de la actividad enzimática en cultivo de fibroblastos cutáneos o linfocitos. El diagnóstico diferencial no altera el manejo de la enfermedad, aunque sí el pronóstico. Por último, la confirmación diagnóstica es mediante estudios de análisis genético molecular para la detección de la mutación c.1528G>C, de gran utilidad para el diagnóstico prenatal y de portadores.

10.1.7. Cribado de la enfermedad

El cribado de LCHADD sólo ha sido posible desde el desarrollo de la espectrometría de masas en tándem y se basa en el análisis de los niveles de 3-hidroxi-hexadecanoil-carnitina (C16-OH-acilcarnitina). Este analito se eleva en todas las deficiencias de MTP, incluyendo la deficiencia aislada de LCHAD, el déficit de LKAT y el déficit global de MTP.

En la tabla 30 se recogen la edad de cribado y los umbrales de detección utilizados en los estudios incluidos en esta revisión. El momento de la toma de muestra es el mismo que para el resto de patologías estudiadas, pero debe remarcarse que para la LCHAD, al igual que para otros trastornos de la beta oxidación, el perfil de acilcarnitinas puede ser normal en condiciones anabólicas a partir de las 72 horas. Entre las hidroxiacilcarnitinas de cadena larga que se acumulan en la LCHADD se encuentran la 3-hidroxi-palmitoilcarnitina (C16OH) y la 3-hidroxi-octadecanoilcarnitina (C18OH). Se produce además una elevación de 3-hidroxi-octadecenoilcarnitina (C18:1OH), 3-hidroxi-palmitoleilcarnitina (C16:1OH), miristoleilcarnitina (C14:1) y 3-hidroxi-miristoilcarnitina (C14OH). En general, los dos marcadores más utilizados son el C16OH (con puntos de corte que oscilan entre 0,08 y 0,20 $\mu\text{mol/l}$) y el C18:1OH (con puntos de corte que oscilan entre 0,06 y 0,75 $\mu\text{mol/l}$).

Tabla 30. LCHADD: Edad de cribado y puntos de corte mediante MS/MS.

Estudio	Periodo	Edad de cribado	Puntos de corte ($\mu\text{mol/l}$)
Programa gallego de cribado de metabolopatías (56)	2001-2011	Hasta Dic 2002: 5 ^o -8 ^o día Dic 2002-2011: 3 ^o día/48h tras la ingesta	C16OH 0,15; C16:1OH 0,12; C18:1OH 0,09
Nennstiel-Ratzel et al. ^a	2004-2010	36-72h	-
Lund et al. 2012 (58)	2002-2011	Antes de Feb 2009: 4 ^o -9 ^o día Después: 2 ^o -3 ^o día	C16OH 0,12; C18:1OH 0,1
Juan-Fita et al. 2012 (59)	2007-2010	3 ^o día o 48h tras 1 ^a ingesta	C16OH 0,129; C18OH 0,110
Wilson et al. 2012 (57)	2006-2009	2 ^o día	-
Harms et al. 2011 (60)	2005-2008	36-72h	-
Lindner et al. 2011 (61)	1999-2009	<2002 3 ^o -5 ^o día ≥2002 36-72h	-

Estudio	Periodo	Edad de cribado	Puntos de corte (µmol/l)
Kasper et al. 2010 (62)	2002-2009	36-72h	-
Loukas et al. 2010 (63)	2007-2009	72h	C16OH 0,23; C18:1OH 0,75
Niu et al. 2010 (64)	2000-2009	48h de vida y 24h tras 1ª ingesta	(Borderline/Positivo) CFH: C14:1 0,8/1,6; C18:1 3/4,5 TIP: C14:1 0,8/1,5; C18:1 3/4,5
Vilarinho et al. 2010 (66)	2005-2008	3º-6º día	C16OH 0,10; C18:1OH 0,07; C18OH 0,06; C16OH/C16 0,04
Wilcken et al. 2009 (54)	1994-2002	48-72h	-
La Marca et al. 2008 (71)	2002-2004	48-72h	C16OH 0,1; C18:1OH 0,1
Torres-Sepúlveda et al. 2008 (72)	2002-2004	>24h	-
Lindner et al. 2007 (73)	2003-2006	36-72h	-
Wilson et al. 2007 (55)	2004-2006	>48h	-
Huang et al. 2006 (53)	2001-2004	>48h y 24h tras 1ª ingesta	C14:1 0,32; C14OH 0,14; C16OH 0,14; C18:1OH 0,12
Frazier et al. 2006 (39)	1997-2005	>24h	(A partir de 2003) C16OH 0,18; C18:1OH 0,14
Sander et al. 2005 (177)	1999-2005	36-72h	C0 12-60; C14:1 0,35; C14OH 0,2; C16OH 0,08; C18:1OH 0,06
Yoon et al. 2005 (76)	2001-2004	48-72h	C14:1 0,21; C16:1OH 0,12; C16OH 0,08; C18:1OH 0,07; C18OH 0,05
Comeau et al. 2004 (78)	1999-2003	Alcanzan 2500g de peso	C16OH/C16 0,1
Schulze et al. 2003 (79)	1998-2001	3º-7º día	C14OH 0,12 y/o C16:1OH 0,22; C16OH 0,20; C18:1OH 0,12; C18OH 0,11

Fuente: Elaboración propia.

CO: Carnitina Libre; C14:1 Miristoleilcarnitina; C14OH: 3-Hidroxi-miristoleilcarnitina; C16:1: Palmitoleilcarnitina; C16OH: 3-Hidroxipalmitoleilcarnitina; C16:1OH, 3-Hidroxipalmitoleilcarnitina; C18:1: Octadecenoilcarnitina (oleilcarnitina); C18OH: 3-Hidroxi octadecanoilcarnitina; C18:1OH 3-Hidroxi octadecenoilcarnitina. CFH: Chinese Foundation of Health; TIP: Taipei Institute of Pathology.

ª Elaboración propia a partir de los datos anuales 2004-2010 del Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen Screening (DGNS).

10.1.8. Tratamiento (178, 179)

Los objetivos del tratamiento dietético en la deficiencia de LCHAD son:

- Minimización de la lipólisis
- Reducción de la acumulación de productos tóxicos intermedios
- Asegurar un crecimiento normal evitando el sobrepeso
- Ayudar a maximizar la tolerancia al ejercicio.

Todo ello se consigue mediante una ingesta limitada de ácidos grasos de cadena larga, evitando el ayuno prolongado con una alimentación regular

durante el día y, en ocasiones, mediante alimentación enteral por la noche, reemplazamiento de ácidos grasos de cadena larga por otros de cadena media y prevención de la aparición de crisis metabólicas mediante la administración durante los episodios de estrés de aportes suplementarios ricos en hidratos de carbono.

Dieta baja en grasa: Existe evidencia de la importancia de restringir los ácidos grasos de cadena larga a no más del 10% del total de la energía ingerida, por lo que en la práctica se debe restringir lo más posible. De todas formas, el grado de restricción varía de acuerdo a la gravedad de la forma de presentación de la enfermedad y a la edad del paciente.

Triglicéridos de cadena media: En la LCHADD es beneficioso reemplazar los ácidos grasos de cadena larga por otros de cadena media. Habitualmente, se suele administrar el 20% de la ingesta energética en forma de estos ácidos grasos, aunque la dosis óptima no se ha establecido.

Fórmulas infantiles basadas en ácidos grasos de cadena media: Los lactantes deben recibir fórmulas nutricionales preparadas con alto contenido de hidratos de carbono, bajo en grasas de cadena larga y suplementado con ácidos grasos de cadena media.

Comidas frecuentes y regulares: Los niños con LCHADD deben recibir comidas a intervalos frecuentes, tanto de día como de noche. Las comidas deberán contener almidón y/o hidratos de carbono de absorción lenta para mantener niveles de normoglucemia. La frecuencia de la ingesta debe ser valorada individualmente de acuerdo a la gravedad del trastorno y al grado de estabilidad metabólica. Los niños con síntomas en los dos primeros años de vida, deberán recibir durante el día comidas cada tres o cuatro horas y por la noche alimentación continua por vía enteral.

Almidón de maíz crudo: En niños mayores de dos años se debe introducir almidón de maíz crudo (Maicena®) en dosis de 1-2 g/kg/día, como fuente de una liberación lenta de glucosa que permita prolongar los intervalos entre comidas.

Suplemento de ácidos grasos esenciales: La restricción de ácidos grasos de cadena larga al 10% de las calorías se asocia con un elevado riesgo de déficit de ácidos grasos esenciales, habiéndose descrito bajos niveles de ácido docosahexaenoico. Por este motivo se recomienda añadir un suplemento de ácidos grasos esenciales (aceite de soja o nuez) y en algunos centros se

recomienda también la suplementación con ácido docosahexaenoico, ácido graso poli-insaturado de la serie omega 3.

Suplemento de vitaminas y minerales: Es necesaria la suplementación con vitaminas liposolubles (A, D y E), excepto que el niño esté tomando un volumen adecuado de fórmula para lactantes a base de ácidos grasos de cadena media que viene complementada con todos los micronutrientes.

Ejercicio: Debido a que la oxidación de los ácidos grasos se incrementa durante el ejercicio, en los pacientes con LCHADD se aconseja recibir un suplemento de ácidos grasos de cadena media antes de realizarlo.

Manejo de las situaciones de estrés: Es muy importante manejar adecuadamente las situaciones de estrés con mala tolerancia oral y riesgo de hipoglucemia como infecciones, fiebre, vómitos, diarrea, etc. En estos casos se debe instaurar un régimen dietético de urgencia consistente en bebidas frecuentes durante el día y la noche, ricas en azúcar o polímeros de glucosa. En el caso de que no sean tolerados los líquidos, se deberá administrar dextrosa al 10% por vía intravenosa.

10.2. Evaluación de diferentes programas de cribado de la enfermedad

10.2.1. Tasa de detección de la enfermedad

En la tabla 31 se muestra la incidencia estimada de deficiencia de LCHAD al nacimiento, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los diferentes programas de cribado incluidos en esta revisión. Sin embargo, y como ya se ha comentado anteriormente, esta incidencia omite todos aquellos casos de LCHADD fallecidos antes de realizar la prueba de cribado y aquellos falsos negativos no detectados tras su realización. Por ello, se prefiere utilizar el término de tasa de detección, entendiéndose con ello, el número de neonatos a los que se necesita realizar la prueba para detectar un caso de enfermedad.

Tabla 31. LCHADD: Número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento.

Estudio	País	Periodo de estudio	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN
EUROPA						
Nennstiel-Ratzel et al. ^a	Alemania	2004-2010	25	4 705 306	1:188 212	0,53
Harms et al. 2011 (60)	Alemania	2005-2008	31	2 758 633	1:88 988	1,12
Lindner et al. 2011 (61)	Alemania (3 estados del sudoeste) ^b	1999-2009	6	1 084 195	1:180 699	0,55
Sander et al. 2005 (177)	Alemania	1999-2005	11 ^c	1 200 000	1:109 090	0,92
Schulze et al. 2003 (79)	Alemania (Baden-Württemberg)	1998-2001	1	250 000	1:250 000	0,4
Kasper et al. 2010 (62)	Austria	2002-2009	9	622 489	1:69 165	1,45
Lund et al. 2012 (58)	Dinamarca, Feroe y Groenlandia	2002-2011	3	504 049	1:168 016	0,60
Programa gallego de cribado de metabopatías (56)	España (Galicia)	2001-2011	2	232 011	1:116 006	0,86
Couce et al. 2011 (86)	España (Galicia)	2000-2010	2	210 165	1:105 083	0,95
Juan-Fita et al. 2012 (59)	España (Murcia)	2007-2010	1	71 595	1:71 595	1,40
Loukas et al. 2010 (63)	Grecia	2007-2009	0	45 000	-	-
La Marca et al. 2008 (71)	Italia (Toscana)	2002-2004	0	160 000	-	-
Vilarinho et al. 2010 (66)	Portugal	2005-2008	3	316 243	1:105 141	0,95
Chrastina et al. 2009 (180)	República Checa	2000-2008	3	98 039	1:32 680	3,06
Votava et al. 2011 (87)	República Checa	2002-2010	2	145 404	1:72 702	1,38
Total Europa			99	12 403 129	1:125 284	0,80
AMÉRICA						
Feuchtbaum et al. 2006 (75)	Estados Unidos (California)	2002-2003	1	353 894	1:353 894	0,28
Frazier et al. 2006 (39)	Estados Unidos (Carolina del Norte)	1997-2005	3	944 078	1:314 692	0,32
Rinaldo et al. 2006 (88)	Estados Unidos (Minnesota)	2004-2006	4	176 185	1:44 046	2,27
Comeau et al. 2004 (78)	Estados Unidos (Massachusetts)	1999-2003	1	318 535	1: 318 535	0,31

Estudio	País	Periodo de estudio	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN
Torres-Sepúlveda et al. 2008 (72)	México	2002-2004	0	42 264	-	-
Total América			9	1 834 956	1:203 884	0,49
ASIA						
Yoon et al. 2005 (76)	Corea del Sur	2001-2004	3	79 179	1:26 393	3,79
Abdel-Hamid et al. 2007 (38)	Kuwait	2004-2006	3	1158	1:386	259,07
Lindner et al. 2007	Qatar	2003-2006	0	25 214	-	-
Huang et al. 2006 (53)	Taiwán	2001-2004	0	199 922	-	-
Niu et al. 2010 (64)	Taiwán	2000-2009	0	1 321 123	-	-
Total Asia			6	1 626 596	1:271 099	0,37
OCEANÍA						
Wilcken et al. 2009 (54)	Australia	1994-2002	0	461 500	-	-
Wilson et al. 2007 (55)	Australia	2004-2006	0	270 000	-	-
Wilson et al. 2012 (57)	Nueva Zelanda	2006-2009	0	185 000	-	-
Total Oceanía			0	916 500	-	-
TOTAL MUNDIAL			114	16 781 181	1:147 203	0,68

Fuente: Elaboración propia.

^a Elaboración propia a partir de los datos anuales 2004-2010 del Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening (DGNS).

^b Baden-Württemberg, Rheinland-Palatinat, North Rhine-Westphalia.

^c 7 con deficiencia aislada de LCHAD, 2 con deficiencia completa de MTP y 2 con deficiencia aislada de LKAT.

Como se puede observar en la tabla, la tasa de detección mundial es de 1 caso por cada 147 203 nacimientos (0,68 casos por 100 000 nacimientos). En Europa, la tasa de detección de LCHADD es similar a la mundial, con 1 caso por cada 125 284 nacimientos (0,80 casos por 100 000 nacimientos), variando desde 1:32 680 en República Checa (180), hasta 1:197 383 en Alemania. La incidencia en América y Asia es un poco superior a la mundial con, respectivamente, un caso por cada 203 884 y 271 099 nacimientos. Por último, en los tres estudios realizados en Oceanía no se detectaron casos de LCHADD.

Niu et al. (64) no identificaron ningún caso de LCHADD en el cribado realizado en Taiwán entre 2000 y 2009 sobre más de un millón de niños. Los autores argumentan que en ese momento no estaban establecidos los métodos confirmatorios de la enfermedad y que los puntos de corte de los marcadores no fueron evaluados durante el cribado por lo que no pueden

afirmar si el método utilizado fue válido para detectar todos los casos de enfermedad.

10.2.2. Sensibilidad y especificidad de la prueba

En la tabla 32 se pueden ver los valores de sensibilidad y especificidad obtenidos por diferentes programas de cribado de deficiencia de LCHAD que, en todos los casos, son cercanos al 100%.

10.2.3. Tasa de falsos positivos y VPP

La tasa de falsos positivos de un programa de cribado no debería ser superior al 0,3% (88). Como se puede ver en la tabla 33, el porcentaje en los estudios incluidos en esta revisión es del 0,003%, cien veces inferior al recomendado, aunque con gran heterogeneidad en los resultados. Respecto al VPP del conjunto de programas de cribado de LCHADD es del 16%, inferior al recomendado (88) e influido por los bajos valores de dos de los estudios.

Tabla 32. LCHADD: Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de programas de cribado.

Estudio	Población cribada	Sens.	Esp.	VPP	VPN
Programa gallego de cribado de metabolopatías 2010-2011 (56) ^a	43 619	-	99,97	-	100
Nennstiel-Ratzel et al. ^b	4 705 306	100	99,99	15,24	100
Lund et al. 2012 (58)	504 049	100	100	100	100
Niu et al. 2010 (64)	592 717	-	99,99	-	100
Frazier et al. 2006 (39)	239 415	100	100	100	100
Sander et al. 2005 (177)	1 200 000	100	99,99	52,38	100
Schulze et al. 2003 (79)	250 000	100	99,99	9,09	-

Fuente: elaboración propia.

Esp.: Especificidad; Sens.: Sensibilidad; VPN: Valor Predictivo Negativo; VPP: Valor Predictivo Positivo.

^a Los datos corresponden a 2010-2011, únicos años en los que se comunica el número de FP.

^b Elaboración propia a partir de los datos anuales 2004-2010 del Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen Screening (DGNS).

10.2.4. Falsos negativos de la prueba

No se han comunicado casos de falsos negativos en los programas de cribado de LCHADD.

Tabla 33. LCHADD: Número absoluto y porcentaje de falsos positivos.

Estudio	Población cribada	VP	FP	% FP	% VPP
Programa gallego de cribado de metabolopatías 2010-2011 (56) ^a	43619	0	15	0,0344	-
Nennstiel-Ratzel et al. ^b	4 705 306	25	139	0,0029	15,24
Lund et al. 2012 (58)	504 049	3	0	-	100
Niu et al. 2010 (64)	592 717	0	46	0,0077	-
Frazier et al. 2006 (39)	239 415	2	0	0	100
Sander et al. 2005 (177)	1 200 000	11	10	0,0008	52,38
Schulze et al. 2003 (79)	250 000	1	10	0,004	9,09
Total	7 535 106	42	220	0,0029	16,03

Fuente: Elaboración propia.

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

^aLos datos corresponden a 2010-2011, únicos años en los que se comunica el número de FP.

^bElaboración propia a partir de los datos anuales 2004-2010 del Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen Screening (DGNS).

En las tablas 34 y 35 se pueden ver las características y parámetros de validez analítica de los programas de cribado de LCHADD incluidos. Asimismo, en el anexo 10 se describen casos clínicos de pacientes con deficiencia de LCHADD.

10.2.5. Beneficios del cribado de LCHADD

En los casos de déficit aislado de LCHADD, el cribado de la enfermedad podría prevenir la aparición de complicaciones al favorecer la instauración de un tratamiento temprano, el cual ha demostrado que hace disminuir las concentraciones de los metabolitos clave en la enfermedad (177). Así, una encuesta realizada en 75 pacientes con trastornos de la oxidación de ácidos grasos de cadena larga mostró que el tratamiento dietético fue efectivo para prevenir alteraciones metabólicas agudas y prevenir o revertir complicaciones graves como la cardiomiopatía. Aunque la retinopatía y la polineuropatía no pueden ser evitadas completamente, el tratamiento precoz parece retrasar su progresión (175). En el mismo estudio se evaluaron 20 pacientes diagnosticados de LCHADD, de los que 7 lo fueron a través de cribado y 13 mediante clínica. La sintomatología que presentaban era la siguiente: cardiomiopatía (25% en el grupo cribado vs. 54% en el grupo de diagnóstico clínico), síndrome de Reye (25% vs. 46%), hipoglucemia (75% 4 vs. 100%), hipotonía/miopatía (50% vs. 92%). No se produjeron muertes en el grupo de

pacientes cribados, mientras que hubo tres en el grupo de pacientes diagnosticados por clínica (175).

Lund et al. (58) describieron el programa de cribado realizado en Dinamarca, que incluyó medio millón de recién nacidos y en el que se detectaron tres casos de LCHADD. En el seguimiento, todos tuvieron un desarrollo físico y psicomotor normales, no presentando alteraciones a nivel hepático o cardiaco. Estos autores evaluaron de forma paralela una cohorte de niños no cribados, en la que se diagnosticaron cuatro casos de LCHADD, de los que uno falleció y tres presentaron crisis metabólicas graves.

En el programa de cribado de Alemania, de 1,2 millones de recién nacidos y con un periodo de seguimiento de 64 meses, se detectaron siete pacientes con una deficiencia aislada de LCHAD. Todos ellos tuvieron un desarrollo satisfactorio, en contraposición a los casos descritos en la literatura y diagnosticados mediante clínica. Para estos autores, el diagnóstico temprano de la deficiencia de LCHAD produce una mejor calidad de vida de los pacientes, lo que sería un argumento a favor de incluir este trastorno en un programa de cribado neonatal de metabolopatías (177).

Resumen sobre el cribado de la deficiencia de LCHADD

- La deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD) es una enfermedad metabólica hereditaria autosómica recesiva causada por un defecto en la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos.
- La prevalencia estimada de 1 caso por 100 000 habitantes y su incidencia observada en diferentes programas de cribado es de 1 caso por cada 144 000 nacimientos.
- La mutación más frecuente relacionada con la LCHADD es la c.1528G>C, que aparece en el 65- 90% de los pacientes.
- La clínica del déficit aislado de LCHAD es de descompensaciones metabólicas agudas, hipoglucemia hipocetósica, disfunción hepática, cardiomiopatía y síntomas crónicos inespecíficos, como retraso del desarrollo, colestasis hepática, problemas de alimentación, hipotonía o calambres musculares recurrentes. Puede observarse

también rdbdomiolisis, retinitis pigmentaria progresiva y neuropatía periférica.

- El cribado de la enfermedad se realiza cuantificando los niveles de 3-hidroxi-hexadecanoil-carnitina (C16-OH-acilcarnitina) en sangre utilizando MS/MS y su confirmación mediante determinación de ácidos orgánicos en orina y acilcarnitinas en sangre.
- El tratamiento consiste en una ingesta limitada de ácidos grasos de cadena larga, una alimentación regular, reemplazamiento de ácidos grasos de cadena larga por otros de cadena media y prevención de la aparición de crisis metabólicas mediante la administración durante los episodios de estrés de aportes suplementarios ricos en hidratos de carbono.
- La sensibilidad y especificidad de la prueba de cribado es cercana al 100%. Sin embargo, el cribado debe realizarse en una ventana de tiempo estrecha, antes de las 72 horas de vida, porque el perfil de acilcarnitinas puede ser normal en condiciones anabólicas a partir de ese momento. El porcentaje de falsos positivos en los estudios incluidos fue del 0,0032%, cien veces inferior al recomendado. No se han detectado casos de falsos negativos. El VPP para el déficit de LCHAD fue del 16%.
- El cribado de LCHADD permite un diagnóstico temprano de la enfermedad y la instauración de un tratamiento precoz, que podría ser efectivo para prevenir la aparición de cardiomiopatía, de episodios de hipoglucemia y de muerte súbita y retrasar la progresión de la retinopatía y la polineuropatía, mejorando de esta manera los resultados a largo plazo.

Tabla 34. LCHADD: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (I).

Estudio	Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	Puntos de corte (µmol/l)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 recién nacidos
Programa gallego de cribado de metabolopatías (59)	España (Galicia)	2001-2011	Hasta Dic.2002: 5 ^a -8 ^a día Dic.2002-2011: 3 ^a día/48h tras 1 ^a ingesta	C16OH 0,15 C16:1OH 0,12 C18:1-OH 0,09	2	232 011	1: 116 006	0,86
Wilson et al. 2012 (57)	Nueva Zelanda	2006-2009	2 ^a día	-	0	185 000	-	-
Lund et al. 2012 (58)	Dinamarca, Islas Feroe e Groenlandia	2002-2011	Antes de Feb.2009: 4 ^a -9 ^a día (mediana=5) Después: 2 ^a -3 ^a día (mediana 2,5 días)	C16OH 0,12 C18:1OH 0,1	3	504 049	1: 168 016	0,60
Couce et al. 2011 (66)	España (Galicia)	2000-2010	2000-2002: 5 ^a -8 ^a día 2003-2010: 3 ^a día	-	2	210 165	1: 105 083	0,95
Harms et al. 2011 (60)	Alemania	2005-2008	36-72h	-	31	2 758 633	1: 88 988	1,12
Juan-Fita et al. 2011 (69)	España (Murcia)	2007-2010	3 ^a día o a las 48h tras 1 ^a ingesta	C16OH 0,129 C18OH 0,110	1	71 595	1: 71 595	1,40
Lindner et al. 2011 (61)	Alemania (3 estados en el sudeste) ^a	1999-2009	<2002 3 ^a -5 ^a día; ≥2002 36-72h	-	6	1 084 195	1: 180 699	0,55
Nennstiel-Ratzel et al. ^b	Alemania	2004-2010	36-72h	-	25	4 705 306	1:188 212	0,53
Volava et al. 2011 (87)	República Checa	2002-2010	-	-	2	145 404	1: 72 702	1,38
Kasper et al. 2010 (62)	Austria	2002-2009	36-72h	-	9	622 489	1: 69 165	1,45
Loukas et al. 2010 (63)	Grecia	2007-2009	72h	C16-OH 0,23 C18:1-OH 0,75	0	45 000	-	-
Niu et al. 2010 (64)	Taiwán	2000-2009	24h después de 1 ^a toma o 48h de vida (pero antes de 72h)	(Borderline/Positivo) CFH: C14:1 0,8/1,6 C18:1 3/4,5 TIP: C14:1 0,8/1,5 C18:1 3/4,5	0	592 717	-	-
Vilainho et al. 2010 (66)	Portugal	4 años	3 ^a -6 ^a día	C16OH 0,10; C18:1OH 0,07; C18OH 0,06; C16OH/C16 0,04	3	316 243	1: 105 141	0,95
Chrastina et al. 2009 (180)	República Checa	2000-2008	-	-	3	98 039	1: 32 680	3,06

Estudio	Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	Puntos de corte (µmol/l)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 recién nacidos
Wlicken et al. 2009 (54)	Australia	1994-2002	48-72h	-	0	461 500	-	-
La Marca et al. 2008 (71)	Italia (Toscana)	2002-2004	48-72h	C16OH 0,1; C18:1OH 0,1	0	160 000	-	-
Torres-Sepúlveda et al. 2008 (72)	México	2002-2004	>24h	-	0	42 264	-	-
Abdel-Hamid et al. 2007 (38)	Kuwait	2004-2006	-	-	3	1158	1: 386	259,07
Lindner et al. 2007 (73)	Qatar	2003-2006	36-72h	-	0	25 214	-	-
Wilson et al. 2007 (55)	Australia	2004-2006	>48h	-	0	270 000	-	-
Huang et al. 2006 (63)	Taiwán	2001-2004	>48h y 24h tras 1ª ingesta	C14:1 0,32; C14OH 0,14 C16OH 0,14; C18:1OH 0,12	0	199 922	-	-
Feuchtbaum et al. 2006 (75)	Estados Unidos (California)	2002-2003	-	-	1	353 894	1: 353 894	0,28
Rinaldo et al. 2006 (88)	Estados Unidos (Minnesota)	2004-2006	-	-	4	176 185	1: 44 046	2,27
Frazier et al. 2006 (39)	Estados Unidos (Carolina del Norte)	1997-2005	>24h	(A partir de 2003): C16-OH 0,18; C18:1-OH 0,14	3	944 078	1: 314 692	0,32
Yoon et al. 2005 (76)	Corea del Sur	2001-2004	48-72h (95% antes de 72h)	C14:1 0,21; C16:1OH 0,12 C16OH 0,08; C18:1OH 0,07 C18OH 0,05	3	79 179	1: 26 393	3,79
Sander et al. 2005 (177)	Alemania	1999-2005	36-72h (97,5% <5 días)	C0 12-60; C14:1 0,35 C14OH 0,2; C16OH 0,08 C18:1OH 0,06	11 ^e	1 200 000	1: 109 090	0,92
Comeau et al. 2004 (78)	Estados Unidos (Massachusetts)	1999-2003	Alcanzan 2500g de peso	C16OH/C16 0,1	1	318 535	1: 318 535	0,31
Schulze et al. 2003 (79)	Alemania (Baden-Württemberg)	1998-2001	3 ^a -7 ^a día (mediana 5)	C14OH 0,12 y/6 C16:1OH 0,22; C16OH 0,20; C18:1OH 0,12; C18OH 0,11	1	250 000	1: 250 000	0,4

Fuente: Elaboración propia.
CO: Carnitina Libre; C14:1: Mirostoleilcarnitina; C14OH: 3-Hidroxi-mirostoleilcarnitina; C16:1: Palmitoleilcarnitina; C16OH: 3-Hidroxpalmítolcarnitina; C18:1: Octadecanoleilcarnitina (oleilcarnitina); C18OH: 3-Hidroxiocetadecanoleilcarnitina; C18:1OH 3-Hidroxiocetadecanoleilcarnitina. CFH: Chinese Foundation of Health; NTUH: National Taiwan University Hospital; TIP: Taipei Institute of Pathology.
^aBaden-Württemberg, Rhineland-Palatinate, North Rhine-Westphalia.
^bElaboración propia a partir de los datos anuales 2004-2010 del Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen screening (DGNS).
^c7 casos de déficit de LCHADD, dos de déficit de LKAT y dos de déficit global de MTP.

Tabla 35. LCHADD: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (II).

Estudio	Periodo	Edad de cribado	Puntos de corte (µmol/l)	Población cribada	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN
Programa gallego de cribado de neuropatías (56)	2010-2011	Hasta Dic. 2002: 5 ^o -8 ^o día Dic. 2002-2011: 3 ^o día/ 48h tras ingesta	C16OH 0,15 C16:1OH 0,12 C18:1-OH 0,09	43 619	43 604	0	0	15	0,034	-	99,97	-	100
Nennstiel-Ratzel et al. ^a	2004-2010	36-72 h	-	4 705 306	4 705 142	25	0	139	0,003	100	99,99	15,24	100
Lund et al. 2012 (58)	2002-2011	Antes de Feb. 2009: 4 ^o -9 ^o día (mediana=5) Después: 2 ^o -3 ^o día (mediana 2,5 días)	C16OH 0,12 C18:1OH 0,1	504 049	504 046	3	0	0	0	100	100	100	100
Kasper et al. 2010 (62)	2002-2009	36-72h	-	622 489	-	9	2	-	-	81,81	-	-	-
Niu et al. 2010 (64)	2000-2009	24h después de la 1 ^a toma o 48h de vida	(Borderline/Positivo) CFH: C14:1: 0,8/1,6; C18:1: 3/4,5. TIP: C14:1: 0,8/1,5; C18:1 3/4,5	592 717	592 671	0	0	46	0,008	-	99,99	-	100
Feuchtbaur et al. 2006 (75)	2002-2003	-	-	353 894	-	0	1	-	-	0	-	-	-
Frazier et al. 2006 (39)	2003-2004	>24h (media 39h)	(A partir de 2003) C16-OH 0,18 C18:1-OH 0,14	239 415	239 413	2	0	0	0	100	100	100	100
Sandler et al. 2005 (177)	1999-2005	36-72 h	C0 12-60; C14:1 0,35; C14OH 0,2; C16OH 0,08; C18:1OH 0,06	1 200 000	1 199 979	11 ^a	0	10	0,0008	100	99,99	52,4	100
Schulze et al. 2003 (79)	1999-2001	3 ^o -7 ^o día	C14OH 0,12 o/y C16:1OH 0,22; C16OH 0,20; C18:1OH 0,12; C18OH 0,11	250 000	249 989	1	0	10	0,004	100	99,99	9,09	-

Fuente: Elaboración propia. %FP: Porcentaje de Falsos Positivos; C0: Carnitina Libre; C14:1: Mirstoleicarnitina; C14OH: 3-Hidroxi-miristoleicarnitina; C16:1: Palmitleicarnitina; C16OH: 3-Hidroxpalmitleicarnitina; C16:1OH: 3-Hidroxpalmitleicarnitina; C18:1: Octadecanoleicarnitina (oleicarnitina); C18OH: 9-Hidroxi-octadecanoleicarnitina; C18:1OH: 3-Hidroxi-octadecanoleicarnitina; CFH: Chinese Foundation of Health; Esp.: Especificidad; FN: Falsos Negativos; FP: Falsos Positivos; Sens.: Sensibilidad; TIP: Taipei Institute of Pathology; VN: Verdaderos Negativos; VP: Verdaderos Positivos; VPN: Valor Predictivo Negativo; VPP: Valor Predictivo Positivo.

^aElaboración propia a partir de los datos anuales 2004-2010 del Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen Screening (DGNS).

^b7 casos de déficit de LCHADD, dos de déficit de LKAT y dos de déficit global de MTP.

11. Conclusiones finales.

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo (2).

Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento
	<p>Los errores congénitos del metabolismo son patologías de gran complejidad etiológica, diagnóstica y pronóstica, generalmente de carácter crónico y progresivo y que frecuentemente presentan una elevada morbimortalidad y un alto grado de discapacidad.</p> <p>MSUD: La incidencia estimada es aproximadamente de 1:140 000 nacimientos aunque con grandes variaciones, siendo mayor en ciertos grupos étnicos. La prevalencia estimada es elevada, con 15,6 casos por 100 000 habitantes. En la forma clásica de la enfermedad (75-80% de los casos) puede aparecer cetoacidosis, letargia e hipotonía en los primeros días de vida que sin tratamiento pueden llevar a la muerte. A lo largo de la vida, los pacientes pueden presentar crisis metabólicas y, de adultos, discapacidad intelectual y trastornos del movimiento. En otras formas de MSUD pueden existir retraso psicomotor y del desarrollo.</p>	✓
	<p>HGX: La prevalencia es de 0,4 casos por 100 000 habitantes y la incidencia estimada, de un caso por cada 146 000 recién nacidos. Los principales síntomas y signos son la luxación de cristalino, miopía elevada, osteoporosis, tromboembolismos y discapacidad intelectual. Sin tratamiento, un 25% de los pacientes fallecerán antes de los 30 años, generalmente por episodios tromboembólicos.</p>	✓
Enfermedad	<p>¿Es la enfermedad a cribar un problema importante de salud</p> <p>GA-I: Su prevalencia es de 0,4 casos por 100 000 habitantes y la incidencia estimada, de un caso por cada 105 000 recién nacidos vivos, si bien es mayor en ciertos grupos aislados de población. Los niños afectados suelen presentar macrocefalia desde el nacimiento, daños bilaterales del cuerpo estriado y, consecuentemente, importantes trastornos del movimiento. La mortalidad es del 50% a los 25 años de edad.</p>	✓
	<p>MA: La prevalencia estimada es de 1 caso por 100 000 habitantes y la incidencia, de un caso por cada 114 000 recién nacidos, aunque puede ser mayor en algunos grupos de población. Los niños con IVA pueden presentar crisis de acidosis y encefalopatía desencadenadas por estrés metabólico que pueden llevar al coma y la muerte. La enfermedad también ocasiona daño cerebral que puede desembocar en discapacidad intelectual. Se ha observado una mortalidad del 33% durante el primer episodio de acidosis metabólica en aquellos pacientes diagnosticados en las 5 primeras semanas de vida.</p>	✓
	<p>LCHADD: La prevalencia es de 1 caso por 100 000 habitantes y su incidencia, observada en diferentes programas de cribado, de 1 caso por cada 144 000 nacimientos. La clínica del déficit aislado de LCHAD es de descompensaciones metabólicas agudas, hipoglucemia hipocetósica, disfunción hepática, cardiomiopatía y síntomas crónicos inespecíficos, como retraso del desarrollo, colestasis hepática, problemas de alimentación, hipotonía o calambres musculares recurrentes. Puede observarse también rhabdomiolisis, retinitis pigmentaria progresiva y neuropatía periférica. La mortalidad de la LCHADD afecta al 40% de los pacientes.</p>	✓

Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento
<p>¿La enfermedad tiene criterios diagnósticos bien definidos?</p> <p>¿Se conoce bien la historia natural de la enfermedad?</p> <p>Enfermedad</p>	<p>MSUD: La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce es una deficiencia del complejo enzimático mitocondrial BCKDH de herencia autosómica recesiva. Existen varias formas de presentación de la enfermedad: en la forma clásica de la enfermedad (75-80% de los casos), los síntomas y signos suelen aparecer en los primeros días de vida, con cetacidosis, irritabilidad, letargia, hipotonia de extremidades y movimientos de "boxeo y pedaleo". Sin tratamiento pueden fallecer a los 7-10 días. Pasado el periodo neonatal, las situaciones de estrés pueden precipitar crisis metabólicas. En la forma intermedia, los niños comienzan a presentar síntomas neurológicos progresivos de retraso psicomotor, y del desarrollo entre los 5-6 meses y los 6-7 años de edad. En la forma intermitente, los pacientes tienen un crecimiento y desarrollo psicomotor normales durante la infancia y las crisis metabólicas pueden aparecer a cualquier edad. En la forma sensible a la tiamina los pacientes no presentan síntomas en el periodo neonatal y su presentación es similar a la forma intermedia, sin crisis de encefalopatía aguda y predominando el retraso psicomotor, observándose una buena respuesta a la administración de dosis farmacológicas de tiamina. La deficiencia de la subunidad E3 del complejo enzimático BCKDH es muy poco frecuente y los síntomas suelen comenzar hacia el segundo mes de vida, con deterioro neurológico progresivo. Sin tratamiento, la mortalidad en los neonatos que presentan la forma clásica de la enfermedad es elevada. El diagnóstico se realiza mediante análisis de aminoácidos en plasma y orina mediante diversas técnicas y de ácidos orgánicos en orina mediante CG/MS. La elevación de alosoleucina plasmática es patognomónica. La confirmación se realiza mediante secuenciación de los genes que codifican las distintas subunidades del complejo enzimático BCKDH.</p>	<p>✓</p>
<p>¿La enfermedad tiene criterios diagnósticos bien definidos?</p> <p>¿Se conoce bien la historia natural de la enfermedad?</p> <p>Enfermedad</p>	<p>HCY: Es una deficiencia congénita del enzima CBS de carácter hereditario. El diagnóstico se realiza sobre los 2-3 años de vida cuando el paciente empieza a mostrar los síntomas. Aunque la luvación de cristalino puede orientar hacia el diagnóstico, ningún síntoma es patognomónico, por lo que sólo sirven para un diagnóstico de sospecha y no de confirmación. El diagnóstico se establece mediante la cuantificación de los niveles de homocisteína total en plasma en ausencia de suplemento de piridoxina durante 2 semanas. Asimismo, se puede observar un aumento de homocisteína y de metionina en plasma, y la homocisteína es detectable en orina. También son confirmatorios el estudio genético de CBS y la medición de la actividad enzimática CBS en cultivo de fibroblastos. La epidemiología e historia natural de la enfermedad son conocidas. Existen dos fenotipos principales de la enfermedad: los pacientes sensibles a piridoxina o B6 (60%) en los que los niveles de homocisteína se reducen al administrar piridoxina y los pacientes no sensibles a B6 que habitualmente, aunque no siempre, presentan un cuadro más grave.</p>	<p>✓</p>
<p>¿La enfermedad tiene criterios diagnósticos bien definidos?</p> <p>¿Se conoce bien la historia natural de la enfermedad?</p> <p>Enfermedad</p>	<p>GA-I: La acidemia glutárica tipo I se define como una deficiencia hereditaria del enzima glutaril-CoA deshidrogenasa (GCDH) confirmada por análisis enzimático y/o la demostración de dos mutaciones patológicas. El resto de signos, síntomas y alteraciones de laboratorio que se observan en los pacientes afectados de la enfermedad no son patognomónicos. Para el diagnóstico se realiza una determinación cuantitativa de ácido glutárico (GA), y ácido 3-hidroxi glutárico (3-OH-GA), en sangre y orina, análisis de mutación en el gen GCDH y/o análisis enzimático de la GCDH. Unos niveles normales de 3-OH-GA en sangre y orina hace poco probable el diagnóstico, mientras que ante unos niveles elevados se debe realizar un análisis de mutación e iniciar el tratamiento. El hallazgo de dos mutaciones patológicas también establece el diagnóstico. Si no se encuentran mutaciones patológicas o sólo se encuentra una, deberá determinarse la actividad de la GCDH. Una actividad enzimática baja establecerá también el diagnóstico, mientras que una actividad normal lo excluirá. Debido a que el análisis genético de la GCDH está cada vez más disponible y a que la identificación de dos mutaciones patológicas es importante para el diagnóstico prenatal y el consejo genético, algunos autores recomiendan comenzar por este tipo de análisis. Aunque la acidemia glutárica tipo I es una enfermedad de baja incidencia, su epidemiología e historia natural son conocidas. Básicamente existen dos grupos distintos de pacientes según el grado de ácido glutárico presente en la orina: bajos y altos excretadores. Ambos grupos presentan el mismo fenotipo y tienen el mismo riesgo de desarrollar daño cerebral, por lo que los bajos excretadores no deben considerarse una forma leve de la enfermedad.</p>	<p>✓</p>

Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento
<p>¿La enfermedad tiene criterios diagnósticos bien definidos?</p> <p>¿Se conoce bien la historia natural de la enfermedad? (Continuación)</p>	<p>IVA: Es una deficiencia del enzima isovaleril-CoA deshidrogenasa (IVD) que se hereda con carácter autosómico recesivo. Su presentación clínica es inespecífica por lo que el diagnóstico puede demorarse. Durante las crisis metabólicas, el olor "a pie sudado" que presentan estos pacientes puede orientar el diagnóstico, pero no es un signo patognomónico de esta enfermedad y tampoco ayudaría en los casos de pacientes que no presentan episodios agudos. El diagnóstico se realiza mediante pruebas bioquímicas (análisis de ácidos orgánicos en orina), observación de mutaciones del gen IVD y estudio de la actividad enzimática de IVD en fibroblastos. La epidemiología e historia natural de la enfermedad se conocen y se han descrito 3 fenotipos: (1) agudo neonatal que debuta con una crisis de acidosis y encefalopatía en las dos primeras semanas de vida, (2) crónico-intermitente que se presenta retraso psicomotor en el primer año de vida o la infancia (3) y una forma leve descubierta recientemente gracias al cribado neonatal, en la que la mayoría de los pacientes se mantienen asintomáticos sin tratamiento. Este última forma se corresponde con una mutación específica del gen IVD c.932<T (p.A282V) por lo que el análisis genético y la actividad enzimática de IVD sirven para diferenciarla.</p>	✓
Enfermedad	<p>LCHADD: La deficiencia de 3-hidroxiaci-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD) es una enfermedad metabólica de transmisión autosómica recesiva que afecta a la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. Su diagnóstico se realiza cuantificando los niveles de de 3-Hidroxi-hexadecanoil-carnitina (C16-OH-acilcarnitina) en sangre utilizando MSMS y su confirmación mediante la determinación de ácidos orgánicos en orina y acilcarnitinas en sangre. Este análisis se eleva en todas las deficiencias de MTP, incluyendo la deficiencia aislada de LCHAD, el déficit de LCAT y el déficit global de MTP. El diagnóstico confirmatorio se realiza con el estudio de ácidos orgánicos en orina y acilcarnitinas en sangre. Para hacer el diagnóstico diferencial entre una u otra deficiencia de MTP es necesario realizar un análisis de la actividad enzimática en cultivo de fibroblastos cutáneos o linfocitos. El diagnóstico diferencial no altera el manejo de la enfermedad, aunque sí el pronóstico. Por último, puede realizarse un análisis genético molecular para la detección de la mutación G1528C. Aunque la deficiencia de LCHAD es una enfermedad de baja incidencia, su epidemiología e historia natural son conocidas. Así, las alteraciones del enzima trifuncional se clasifican en deficiencia global de MTP, déficit aislado de LCHAD y déficit aislado de cetotilasa, si bien la más frecuente es la deficiencia aislada de LCHAD. El defecto provoca la acumulación tóxica de ésteres de acil-CoA de cadena larga y la incapacidad para sintetizar cuerpos cetónicos, fuente de energía de órganos como el corazón o el cerebro. La deficiencia global de MTP va a dar lugar a tres fenotipos clínicos: a) una forma de cardiomiopatía letal; b) una forma hepática de comienzo infantil; y c) una forma neurológica de inicio tardío. La clínica del déficit aislado de LCHAD es de descompensaciones metabólicas agudas, hipoglucemia hipocetósica, disfunción hepática, cardiomiopatía y síntomas crónicos inespecíficos, como retraso del desarrollo, colestasis hepática, problemas de alimentación, hipotonía o calambres musculares recurrentes. Puede observarse también rabdomiolisis, retinitis pigmentaria progresiva y neuropatía periférica.</p>	✓
¿Existe un periodo de latencia detectable presente en más del 80% de los casos y lo suficientemente largo como para que el programa de cribado pueda alcanzar el beneficio esperado con la intervención?	<p>MSUD: En la forma clásica de la enfermedad (75-80% de los casos) los síntomas y signos suelen aparecer en los primeros días de vida. Con una ingesta proteica normal, las concentraciones elevadas de BCAA y alicoleucina son detectables a las 12-24h. A los 2-3 días desarrollan cetoacidosis y posteriormente letargia, hipotonía y movimientos de "boxeo y pedaleo" que sin tratamiento pueden llevar al coma y la muerte en 7-10 días. En la forma intermedia, el retraso psicomotor y del desarrollo comienza entre los 5-6 meses y los 6-7 años de edad. En la forma intermitente, los pacientes tienen un crecimiento y desarrollo psicomotor normales durante la infancia y las crisis metabólicas pueden aparecer a cualquier edad. En la forma sensible a la tiamina los pacientes no presentan síntomas en el periodo neonatal y su presentación es similar a la forma intermedia.</p>	≈
Enfermedad	<p>HCY: La clínica se hace evidente a los 2-3 años, por lo que una detección precoz permite iniciar antes el tratamiento y reducir la morbimortalidad de la enfermedad.</p>	✓
	<p>GA-1: Aunque la macrocefalia suele estar presente ya desde el nacimiento (74% de los casos), no se acompaña de ningún otro signo o síntoma. La forma más frecuente de presentación de la enfermedad es la de un episodio agudo de encefalopatía después de un episodio de estrés metabólico que habitualmente ocurre hacia los 9 meses de edad (el 90% durante el primer o segundo año de vida). El cribado de la enfermedad permite la identificación de los casos antes de la aparición de los síntomas clínicos.</p>	✓

	Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento
	<p>¿Existe un periodo de latencia detectable presente en más del 80% de los casos y lo suficientemente largo como para que el programa de cribado pueda alcanzar el beneficio esperado con la intervención? (cont.)</p>	<p>IVA: La mitad de los casos sintomáticos se presentan en forma de crisis metabólica en la primera semana de vida y hasta el 84% en la segunda semana, por lo que para que sean efectivos los beneficios del cribado los resultados deben obtenerse a ser posible antes de la primera semana de vida. El 75% de las formas graves aparece en la primera semana de vida. La forma crónica intermitente se manifiesta durante el primer año de vida o en la infancia, con retraso inespecífico del desarrollo, psicomotor y en ocasiones del crecimiento. Estos pacientes tienen el riesgo de sufrir episodios intermitentes de descompensación metabólica desencadenados por situaciones de estrés y en ellos, el cribado de la enfermedad permitiría detectar la mayor parte de los casos antes de la aparición de síntomas.</p>	≈
Enfermedad		<p>LCHADD: La edad de aparición clínica más frecuente es entre las 6 semanas y los 6 meses. Sin embargo, un pequeño grupo de pacientes (15%) presentan hipoglucemia en el primer mes de vida y un porcentaje fallece a pesar de un tratamiento agresivo.</p>	✓
	<p>¿Cuáles son las medidas de prevención y control de la enfermedad que están implantadas y en qué grado?</p>	<p>En la actualidad no hay implementadas medidas de prevención primaria de la enfermedad. Al ser las 5 enfermedades de tipo autosómico recesivo, una posible medida sería la de detectar portadores en comunidades de alto riesgo, si bien las que se conocen son muy minoritarias. Otra medida a implementar sería la del seguimiento de familiares de personas afectas de la enfermedad y el consejo genético.</p>	✓
	<p>¿Existe una prueba inicial de cribado simple y segura?</p>	<p>La prueba de cribado consiste en la obtención y análisis de una muestra de sangre del talón (y en ocasiones también de orina). La obtención de la muestra es segura y sencilla, mientras que el proceso analítico es complejo y conlleva una previa puesta a punto de la técnica y el establecimiento de un protocolo de cribado: análisis que se van a utilizar, puntos de corte específicos para cada población y laboratorio y, en su caso, pruebas de segundo nivel. El protocolo de cribado condicionará la sensibilidad y especificidad de la prueba.</p>	≈
Prueba de cribado	<p>¿Es la prueba válida, fiable y eficiente?</p>	<p>MSUD: El cribado de la enfermedad se realiza con MS/MS con la que se cuantifican los valores de valina, leucina e isoleucina en sangre. Es posible no detectar formas intermitentes de MSUD. La sensibilidad en los diferentes estudios fue muy variable (en tres casos fue baja debido a no detectar casos de MSUD intermedia/intermitente), mientras que en todos los casos la especificidad fue cercana al 100%. El VPP fue muy bajo (1,79%) e inferior al recomendado y se observaron diez casos de falsos negativos. Tanto la sensibilidad como el VPP dependen claramente del protocolo de cribado. Con el fin de disminuir el número de falsos positivos, algunos laboratorios están utilizando un método de cribado binario con LC-MS/MS, midiendo en la misma muestra de sangre, la leucina, isoleucina, aloisoleucina e hidroxiprolina.</p>	≈

Principios de cribado	Respuesta	Cumplimiento
	<p>Hcy: En pacientes sensibles a piridoxina los niveles de metionina en el momento del cribado no suelen estar lo suficientemente elevados para su detección, por lo que serían los pacientes no sensibles a la piridoxina los que más se beneficiarían de un programa de cribado. En la actualidad, el metabolito utilizado para realizar el cribado de la Hcy es la metionina, cuyos valores se cuantifican en la sangre mediante MS/MS. Los puntos de corte utilizados son muy variables. En España, el punto de corte utilizado en el programa de cribado de Galicia es >50 µmol/l. En algunos laboratorios se utilizan adicionalmente cocientes como Met/Phe (punto de corte 1 µmol/l / <3 µmol/l) o los valores de Leu/Val (punto de corte >1 µmol/l). La especificidad y VPN de la prueba son cercanos al 100%. En los dos estudios en los que se pudo cuantificar la sensibilidad, fue del 50% y del 100% (cuantificando también la homocisteína). El VPP del cribado fue muy bajo (0,80%) y el porcentaje de falsos positivos del 0,08%. Se ha descrito un método alternativo de cribado, en dos pasos o binario, en el que se combina la medición de metionina mediante MS/MS seguida de la de homocisteína con LC-MS/MS en la misma muestra de sangre, con una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%. En el único estudio en el que se detectaron falsos negativos se comparaba la sensibilidad de este método frente al cribado mediante metionina, cuya sensibilidad, al utilizarse individualmente, fue del 50%.</p>	≈
<p>¿Es la prueba válida, fiable y eficiente? (cont)</p> <p>Prueba de cribado</p>	<p>GA-I: El cribado se lleva a cabo cuantificando los niveles de C5DC en sangre mediante MS/MS. El umbral de detección de C5DC es variable en los diferentes programas de cribado existentes. En el caso de España, Galicia utiliza un punto de corte ≥ 0,13 µmol/l y Murcia de 0,29. Algunos laboratorios, además de la cuantificación de C5DC calculan algunos cocientes como el C5DC/C3 (punto de corte >0,35 µmol/l), C5DC/C2 (punto de corte >0,023 µmol/l), C5DC/C8 (punto de corte >1,8 µmol/l), o C5DC/C16 (punto de corte >0,06 µmol/l). Un resultado positivo en el cribado con MS/MS debe ser confirmado por una o más técnicas alternativas: determinación cuantitativa de GA y 3-OH-GA en sangre y orina, análisis de mutación en el gen GCDH y/o análisis enzimático de la GCDH. Los valores de sensibilidad y especificidad obtenidos por diferentes programas de cribado de acidemia glutárica tipo I son cercanos al 100%. Sin embargo, algunos casos de pacientes bajos excretadores podrían no ser detectados. Respecto al porcentaje de falsos positivos, los estudios incluidos en esta revisión nos muestran una cifra del 0,02%, quince veces inferior al recomendado por algunos autores. Únicamente se detectaron dos falsos negativos en un programa de cribado. Por último, el valor predictivo positivo observado sería del 3,02%, inferior al recomendado.</p>	✓
	<p>MA: En el cribado de la IVA el metabolito utilizado es la isovalericarnitina (C5). El umbral de detección de C5 es variable en los diferentes programas de cribado existentes. En el caso de España, Galicia utiliza un punto de corte ≥0,99µmol/l y Murcia de 0,5. Algunos laboratorios, además de la cuantificación de C5 calculan algunos cocientes como el C5/C8 (punto de corte >4,2 µmol/l y 9,5 µmol/l), C5/C4 (punto de corte >1,36 µmol/l y 1,66 µmol/l), C5/C3 (punto de corte >0,29 µmol/l y >0,29 µmol/l), o C5/C2 (punto de corte >0,06 µmol/l). Un resultado positivo en el cribado con MS/MS se confirma mediante una o más técnicas alternativas: determinación cuantitativa de IVG y 3-OH-isovalerato en sangre y orina, análisis de mutación en el gen IVG y/o análisis enzimático de la IVG. La sensibilidad y el VPN de la prueba de cribado fueron del 100%, ya que no se detectó ningún falso negativo, con una especificidad cercana al 100%. El VPP en los estudios que utilizaron solamente la cuantificación de C5 fue muy bajo. La gran variedad de protocolos utilizados en los diferentes estudios hace difícil afirmar la existencia de una prueba de cribado válida y fiable. Para reducir el número de falsos positivos, se están desarrollando nuevos procedimientos analíticos, además de repetir el test o aportar una carga oral de carnitina.</p>	≈
	<p>LCHADD: El cribado se basa en el análisis de los niveles de C16-OH-acilcarnitina. Este análisis se eleva en todas las deficiencias de MTP, incluyendo la deficiencia aislada de LCHAD, el déficit de LKAT y el déficit global de MTP. También se determinan otras trioxiacilcarnitinas de cadena larga que se acumulan en la LCHADD, como la 3-hidroxipalmitoilcarnitina (C16OH) y la 3-hidroxioctadecanilcarnitina (C18OH). Se produce además una elevación de 3-hidroxioctadecanilcarnitina (C18:1OH), 3-hidroxipalmitoilcarnitina (C16:1OH), miristoilcarnitina (C14:1) y 3-hidroximiristoilcarnitina (C14OH). En general, los dos marcadores más utilizados son el C16OH (con puntos de corte que oscilan entre 0,08 y 0,20 µmol/l) y el C18:1OH (con puntos de corte que oscilan entre 0,06 y 0,75 µmol/l). La sensibilidad y especificidad de la prueba de cribado es cercana al 100%. El porcentaje de falsos positivos en los estudios incluidos es del 0,0032%, cien veces inferior al recomendado. No se han detectado casos de falsos negativos y el VPP para el déficit de LCHAD es del 16%. La toma de muestra debe realizarse en una ventana de tiempo estrecha, antes de las 72 horas de vida, porque el perfil de acilcarnitinas puede ser normal en condiciones anabólicas a partir de ese momento.</p>	✓

Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento
<p>¿Existen datos preliminares sobre la aceptabilidad de la prueba de cribado en la población diana?</p> <p>¿Son explícitos los criterios para seleccionar las mutaciones a cribar?</p>	<p>La aceptación de los programas de cribado de errores congénitos del metabolismo es muy elevada en aquellos lugares en los que está implantado, con niveles de participación por encima del 90% de la población diana. Además, el hecho de que la toma de muestras sea sencilla y segura (sangre del talón y, en su caso, de orina), facilita dicha participación.</p> <p>Las pruebas de cribado de las 5 enfermedades son de tipo bioquímico y no genético.</p>	<p>✓</p> <p>—</p>
<p>Prueba de cribado</p> <p>¿Existe acuerdo basado en la evidencia científica sobre el proceso diagnóstico y el tratamiento subsiguiente?</p>	<p>Existe un acuerdo general sobre el proceso diagnóstico y el tratamiento de estas patologías y de que su diagnóstico mediante la clínica conlleva un peor pronóstico en comparación con el diagnóstico mediante cribado. La evidencia actual, tanto de la investigación como de la clínica, es que el cribado es la única opción de realizar un diagnóstico oportuno en el tiempo. Se han elaborado protocolos consensuados basados en las casuísticas existentes que detallan tanto el tratamiento de mantenimiento como el de las crisis (se detalla en el apartado correspondiente).</p> <p>MSUD: El diagnóstico se realiza mediante análisis de ácidos orgánicos en plasma y orina, siendo importante la detección de la aiclosoleucina en plasma. La confirmación diagnóstica se realiza mediante secuenciación de los genes que codifican el enzima BCKDH. El tratamiento consiste en una dieta exenta de aminoácidos ramificados y con aporte de alimentos de bajo contenido proteico, como verduras, hortalizas y frutas. Se suele suplementar con tiamina y en ocasiones se realiza trasplante hepático. Es también importante la prevención y el manejo urgente de las descompensaciones metabólicas.</p> <p>HCY: El diagnóstico se establece mediante la cuantificación de los niveles de homocisteína total en plasma en ausencia de suplemento de piridoxina durante 2 semanas. Asimismo, se puede observar un aumento de homocistina y de metionina en plasma, y la homocistina es detectable en orina. También son confirmatorios el estudio genético de CBS y la medición de la actividad enzimática de CBS en cultivo de fibroblastos. El tratamiento consiste en la restricción de metionina en la dieta y la administración de piridoxina, betaina, suplementos de ácido fólico y vitamina B12. Además para la prevención de trombos es preciso adoptar medidas adicionales en situaciones de riesgo.</p> <p>GA-I: El diagnóstico de la GA-I se realiza por análisis enzimático y/o la demostración de dos mutaciones patológicas. El resto de signos, síntomas y alteraciones de laboratorio que se observan en los pacientes afectados de la enfermedad no son patognomónicos, por lo que solo sirven para un diagnóstico de sospecha y no de confirmación. El tratamiento de la aciduria glutárica tipo I consiste en restringir la ingesta de leucina de la dieta y proporcionar un bajo aporte proteico, a la que es preciso añadir un suplemento de L-carnitina y en ocasiones de riboflavina. Sin embargo, el tratamiento dietético no protege frente a la aparición de crisis de encefalopatía, por lo que en el caso de que el paciente sufra una infección, cirugía u otra situación que pueda desencadenar crisis metabólicas, se debe comenzar de inmediato con un tratamiento urgente para evitar el daño cerebral irreversible.</p> <p>IVA: El diagnóstico de IVA puede ser confirmado por una o más técnicas alternativas: determinación cuantitativa de IVG y 3-OH-isovalerato en sangre y orina, análisis de mutación en el gen IVG y/o análisis enzimático de la IVG. El tratamiento de la IVA consiste en limitar la ingesta de leucina de la dieta y proporcionar un bajo aporte proteico, a la que es preciso añadir un suplemento de glicina y carnitina. Sin embargo, el tratamiento dietético no protege frente a la aparición de crisis de encefalopatía, por lo que en el caso de que el paciente sufra una infección, cirugía u otra situación que pueda desencadenar crisis metabólicas, se debe comenzar de inmediato con un tratamiento urgente para evitar el daño cerebral irreversible.</p>	<p>✓</p> <p>✓</p> <p>✓</p> <p>✓</p>

Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento
Prueba de cribado	LCHADD: El diagnóstico confirmatorio del déficit de LCHAD se realiza a través del estudio de ácidos orgánicos en orina y acilcarnitinas en sangre y el diagnóstico diferencial entre una u otra deficiencia de MTP, mediante el análisis de la actividad enzimática en cultivo de fibroblastos cutáneos o linfocitos. El tratamiento de la LCHADD consiste en evitar el ayuno proporcionando una alimentación regular con aporte de carbohidratos, restricción de los ácidos grasos de cadena larga y suplementación con otros de cadena media, a fin de prevenir la aparición de crisis metabólicas.	✓
¿Existe una intervención terapéutica o preventiva efectiva que suponga una mejora del pronóstico de la enfermedad, en cuanto a supervivencia y/o la calidad de vida, y que se aplica en fase sintomática?	MSUD: El pronóstico de la enfermedad depende principalmente del tiempo de exposición a altas concentraciones de aminoácidos ramificados en sangre, especialmente leucina. No se ha encontrado evidencia de que el cribado de MSUD reduzca la mortalidad. Respecto a la morbilidad, hay evidencia directa de que en los pacientes sometidos a cribado neonatal, los niveles de leucina en el momento del diagnóstico son menores que cuando éste se realiza mediante la clínica. Ello lleva a que el tratamiento de detoxificación se pueda instaurar de forma precoz, previniendo la aparición de crisis de encefalopatía neonatal y mejorando los resultados clínicos de los pacientes, especialmente su desarrollo intelectual. HCY: Sin tratamiento, el pronóstico de los pacientes con homocistinuria clásica es sombrío con progresiva morbilidad y mortalidad. El cribado neonatal de la enfermedad permite su diagnóstico temprano y que el tratamiento se pueda instaurar de forma precoz. Esto reduce los niveles de homocisteína en sangre y previene la discapacidad intelectual y la aparición de episodios tromboembólicos, primera causa de mortalidad en estos pacientes. GA-I: Un diagnóstico precoz de la enfermedad a través del cribado y la instauración de un tratamiento adecuado puede llevar a una modificación de la historia natural de la GA-I. El cribado reduce la mortalidad y de forma significativa, la presentación de crisis de encefalopatía en comparación con niños no cribados, siendo éste el evento más relevante de cara al pronóstico de la enfermedad. Además, el cribado permite alcanzar un desarrollo motor adecuado (o de solo leve retraso), en contraposición a los pacientes no cribados que mayoritariamente desarrollan distonía, problemas de alimentación y otros trastornos graves del movimiento. IVA: No hay evidencia de que el cribado neonatal de la acidemia isovalérica disminuya la mortalidad temprana en los pacientes con formas agudas de la enfermedad. Sin embargo, en la forma crónica intermitente, permitiría detectar la mayor parte de los casos antes de la aparición de síntomas. Existe evidencia indirecta de que la detección precoz de la enfermedad mejora el resultado neurocognitivo de estos pacientes.	✓
Tratamiento	LCHADD: El cribado de LCHADD permite un diagnóstico temprano de la enfermedad y de la instauración de un tratamiento precoz, que podría ser efectivo para prevenir la aparición de cardiomiopatía, de episodios de hipoglucemia y de muerte súbita y retrasar la progresión de la retinopatía y la polineuropatía, mejorando de esta manera los resultados a largo plazo. Tras un correcto diagnóstico de la enfermedad se suelen realizar estudios de neuroimagen (TC y/o RM cerebral), valoración antropométrica y evaluación del desarrollo cognitivo y psicomotor del niño. El tratamiento dietético se suele iniciar de forma precoz y tiene como objetivo reducir los niveles de aminoácidos ramificados en la MSUD, el consumo de metionina en el caso de la HCY, de la lisina en la GA-I, de la leucina en el caso de la IVA y de ácidos grasos de cadena larga en la LCHADD, mientras se mantiene una ingesta suficiente de nutrientes esenciales y sustratos energéticos. Se suelen instaurar también medidas de prevención de crisis de encefalopatía ante situaciones de estrés metabólico y un seguimiento a largo plazo de los pacientes. En España, los programas de cribado se acompañan de unidades de diagnóstico y tratamiento a donde son dirigidos aquellos niños detectados con resultados patológicos detectados en los programas, independientemente de que presenten clínica o no.	✓

Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento
	<p>El principal objetivo del cribado es mejorar la morbimortalidad del lactante sometido a la prueba. Debido a que las enfermedades evaluadas son de muy baja incidencia, es difícil la realización de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la eficacia de los programas de cribado. Además de que habrá un número insuficiente de pacientes para conseguir una adecuada potencia estadística, cabría plantearse también conflictos éticos debido al hecho de asignar pacientes a un grupo sin cribado conociendo las ventajas de una detección precoz de la enfermedad. Por estos motivos, la evidencia científica existente es de tipo observacional, tanto prospectiva como retrospectiva. Existe muy poca evidencia respecto a los posibles beneficios a largo plazo de los programas de cribado poblacional de errores congénitos del metabolismo.</p>	<p>✓</p>
<p>¿Existe evidencia científica de suficiente calidad sobre la eficacia del cribado en cuanto a reducción de la mortalidad o la morbilidad?</p> <p>Programa de cribado</p>	<p>MSUD: No se ha encontrado evidencia de que el cribado de MSUD reduzca la mortalidad. Respecto a la morbilidad, hay evidencia directa de que el cribado neonatal permite que los niveles de leucina en el momento del diagnóstico sean menores que si se este se realiza por la clínica. Ello se traduce en unos cocientes intelectuales significativamente mayores y evitando en muchos casos la aparición de crisis de encefalopatía neonatal. También hay evidencia directa de mejores resultados si la enfermedad es diagnosticada antes de la aparición de los síntomas y de una relación inversa entre el cociente intelectual alcanzado en la infancia y la edad de diagnóstico. Evidencia indirecta nos muestra que la edad de diagnóstico es un predictor del coeficiente de inteligencia alcanzado de adulto y que la falta de tratamiento hace que de adulto no se llegue a disfrutar una vida autónoma, a tener pareja estable y/o hijos y a menudo a estar sin empleo.</p> <p>HCY: Evidencia indirecta proveniente del seguimiento de 168 pacientes con homocistinuria muestra que el tratamiento precoz de la homocistinuria reduce de forma significativa el riesgo de aparición de fenómenos tromboembólicos. Respecto a la morbilidad, evidencia directa proveniente de pacientes con homocistinuria y de controles sanos sugieren, a pesar del reducido tamaño muestral, que el tratamiento precoz y un buen control metabólico previene la discapacidad intelectual. Evidencia indirecta recogida de una encuesta sobre 629 pacientes con homocistinuria a través de una encuesta, llega también a la conclusión de que la restricción de metionina en el periodo neonatal previene la discapacidad intelectual y retrasa la aparición de luxación de cristalino.</p> <p>GA-I: Evidencia directa nos muestra que el cribado de GA-I mediante MS/MS se asocia a los 6 años de seguimiento con menos muertes y menos discapacidades en comparación con pacientes diagnosticados mediante la clínica. Evidencia directa también nos muestra que el cribado reduce de forma significativa el riesgo de presentar una crisis de encefalopatía y permite alcanzar un desarrollo motor adecuado. Asimismo, evidencia indirecta ha observado que el cribado reduce de forma importante el porcentaje de niños con daño en los ganglios basales.</p> <p>IVA: Evidencia proveniente de la comparación de una cohorte de pacientes diagnosticados de acidurias orgánicas mediante cribado o mediante clínica (aunque sólo un caso de IVA) observaron que el cribado disminuye la mortalidad, hace que los síntomas sean menos severos en el momento del diagnóstico y que el desarrollo neurológico a corto plazo sea más favorable. Evidencia indirecta muestra la existencia de una relación inversa significativa entre el coeficiente de inteligencia y la edad de diagnóstico, aunque no parece relacionarse con el número de descompensaciones metabólicas moderadas/graves. Además, el diagnóstico temprano reduce los trastornos del aprendizaje y hace que el desarrollo cognitivo sea normal en un alto porcentaje de pacientes.</p> <p>LCHADD: Evidencia directa del programa de cribado de Dinamarca nos muestra que los tres casos de LCHADD detectados tuvieron un desarrollo físico y psicomotor normales y sin alteraciones a nivel hepático o cardíaco, en comparación con una cohorte de niños no cribados, en la que un caso falleció tres presentaron crisis metabólicas graves. Asimismo, el programa de cribado de Alemania detectó siete pacientes de deficiencia aislada de LCHAD, todos ellos con un desarrollo satisfactorio, en contraposición a los casos descritos en la literatura y diagnosticados mediante clínica. Evidencia indirecta de una encuesta a 75 pacientes mostró que el tratamiento dietético de la LCHADD fue efectivo para prevenir alteraciones metabólicas agudas y prevenir o revertir complicaciones graves como la cardiomiopatía.</p>	<p>✓</p>

Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento
¿Los beneficios previstos superan los potenciales riesgos?	El balance entre el beneficio y el daño de un programa de cribado es difícil de establecer. Por una parte están los beneficios directos sobre los recién nacidos detectados, y verdaderos positivos, en los que la detección presintomática pueda reducir la morbimortalidad y las posibles discapacidades asociadas a esas enfermedades, consiguiendo mejorar con ello su pronóstico vital. Dada la baja prevalencia de las enfermedades que estamos evaluando, el número de recién nacidos beneficiados sería muy pequeño. Por otro lado, la evidencia sobre los beneficios es de baja calidad y a veces sólo se dispone de evidencia indirecta. Otra cuestión es que no se dispone de información sobre los resultados de la detección precoz a largo plazo, al no disponer de estudios de suficiente tiempo de seguimiento. Otros beneficios a valorar serían los familiares o sociales, aunque existe un consenso importante sobre los programas de cribado en el sentido de que su justificación debe basarse únicamente en el beneficio directo sobre el recién nacido. Por otra parte, los daños derivados de un programa de cribado se concentran en los falsos positivos de las pruebas, que generan ansiedad y preocupación en los padres mientras no se obtienen los resultados definitivos, y que pueden persistir incluso aunque no se confirme la enfermedad. Pero sobre todo, el principal daño es el posible sobrediagnóstico y sobretratamiento derivados de la detección de formas leves o asintomáticas de la patología cribada. Las posibilidades de producir daño pueden afectar a un número muy elevado de recién nacidos y de sus familias.	≈
¿Cuál es la población diana definida?	Los programas de detección precoz de enfermedades metabólicas en periodo neonatal tienen como población objetivo todos los neonatos del área de referencia, siendo habitual que el programa se ofrezca a todos los hospitales y maternidades públicas y privadas, para garantizar el acceso a todos los neonatos.	✓
¿Existe una evaluación económica del programa metodológicamente adecuada?	En líneas generales, y aunque con gran heterogeneidad en la metodología y los resultados, los estudios de evaluación económica existentes muestran que la espectrometría de masas en tándem es una tecnología coste-efectiva en el cribado de metabolopatías en comparación con las técnicas analíticas habituales y teniendo en cuenta los criterios internacionales comúnmente aceptados. Por otra parte, la detección de múltiples metabolopatías es más eficiente que el cribado de las mismas de forma individual, aunque llega un momento en que añadir más deja de ser rentable. Por último, cuando se realiza la evaluación económica de la inclusión de una o varias patologías a un programa de cribado no debe olvidarse el considerar la potencial reducción en la calidad de vida asociada los resultados falsos positivos.	✓
El programa completo ¿es aceptable desde un punto de vista sanitario, social y ético?	Es posible asumir que los actuales programas de cribado desarrollados en nuestro país cuentan con gran aceptación, tanto por los profesionales como por el público en general. Por otra parte, es poco probable que una ampliación con las patologías evaluadas en este informe añada nuevas cuestiones éticas, jurídicas o sociales a las ya abordadas previamente. Ahora bien, la rareza de estos trastornos podría significar la consecución de pobres resultados en comparación con los recursos empleados y un balance entre verdaderos y falsos positivos menos favorable. Sin embargo, también hay que tener en cuenta que añadir cinco patologías más un programa de cribado determinado no tiene por qué ser cinco veces más costoso o laborioso.	✓
¿Los resultados finales del programa están definidos y son medibles?	Los principales resultados de un programa de cribado de errores congénitos del metabolismo son los relativos a la reducción de la carga de la enfermedad (disminución de la mortalidad y morbilidad y aumento de la supervivencia y calidad de vida de las personas afectas). Es por ello imprescindible contar con aplicaciones informáticas específicas, compuestas de bases de datos relacionadas que permitan la grabación de los datos administrativos y de las pruebas de laboratorio y el análisis de los resultados del programa. Ello permitirá evaluar si las actividades o procesos desarrollados se ajustan a las necesidades de salud, tanto desde la perspectiva de la población como del sistema sanitario. Además, esta información servirá de ayuda para la medición de la consecución de objetivos, el establecimiento de prioridades y para la toma de decisiones. En el momento actual, existe heterogeneidad en la implantación de sistemas de información y en la medición de resultados en los programas de cribado de metabolopatías de las CC.AA.	≈

Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento
¿Es el programa factible dentro del Sistema Nacional de Salud?	Este punto hace referencia a que debe existir una valoración explícita del impacto que el programa de cribado tendrá en el sistema de salud en que se va a integrar. Precisar, por tanto, de una evaluación de la infraestructura y los recursos, tanto materiales como humanos, que requerirá y de la capacidad del sistema para absorber la carga de trabajo derivada del programa. Esta pregunta tiene enorme interés ante el cribado de nuevas patologías. Sin embargo, en el caso de los ECM y, en concreto, de las cinco patologías evaluadas en este informe, la realidad es que su cribado ya se está realizando en el momento actual en varias CCAA, en las que su implantación se ha visto facilitada por la disponibilidad de la técnica de espectrometría de masas en tándem y por la sencillez de la prueba de cribado, al utilizar incluso la misma muestra de sangre de talón que para otras patologías. Además, su impacto posterior al diagnóstico es pequeño debido a la baja incidencia de todas ellas. Otra cuestión es la implantación del cribado de estas u otras patologías en servicios de salud en los que no se dispone de la técnica de espectrometría, en las que a priori se desconoce su factibilidad.	≈

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

12. Bibliografía

1. Foundation for Genomics and Population Health, National Institute for Health Research, Burton, H, Moorthie, S. Expanded newborn screening. A review of the evidence. [Internet]. Cambridge: PHG; 2010. [citado 9 nov 2012]. Disponible en: <http://www.phgfoundation.org/reports/5504/>.
2. Ministerio de Sanidad y Política Social. Documento Marco sobre Cribado Poblacional. Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública [Monografía en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010. [citado 4 dic 2012]. Disponible en: http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/Cribado_poblacional.pdf.
3. Wilson JM, Jungner YG. Principios y metodos del examen colectivo para identificar enfermedades. Bol Oficina Sanit Panam. 1968;65(4):281-393.
4. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Diagnóstico precoz. Epidemiología clínica Ciencia básica para la medicina clínica. México, D.F.: Editorial Médica Panamericana; 1991. p. 158-75.
5. UK National Screening Committe. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of screening programme [citado 4 dic 2012]. Disponible en: <http://www.screening.nhs.uk/criteria>.
6. Decision No 1295/1999/EC of the European Parliament and of the Council of 29 April 1999 adopting a programme of Community action on rare diseases within the framework for action in the field of public health (1999 to 2003) [Internet]. Bruselas; 1999. [citado 19 nov 2012]. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31999D1295:EN:HTML>.
7. Posada De la Paz M, Martín-Arribas C, Ramírez A, Villaverde A, Abitua I. Enfermedades raras. Concepto, epidemiología y situación actual en España. An Sist Sanit Navar. 2008;31 Suppl 2:9-20.
8. Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. Estrategia aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 3 de junio de 2009

[Monografía en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009. [citado 19 nov 2012]. Disponible en: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/enfermedadesRaras.pdf>.

9. Dulín-Iñiguez E, Espada M, Eguileor-Gurtubai I. Programas de cribado neonatal. *An Pediatr Contin* 2006;4(1):61-5.
10. Pampols Ros T, Terracini B, de Abajo Iglesias FJ, Feito Grande L, Martín-Arribas MC, Fernández Soria JM, et al. Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras. *Rev Esp Salud Publica*. 2010;84(2):121-36.
11. Martín Gómez MC, Ballesteros González M. Espectrometría de masas y análisis de biomarcadores. En: *Biomarcadores: Analítica, diagnóstico y terapéutica* [Monografía en Internet]. Madrid: Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia; 2010 [citado 27 nov 2012]. Disponible en: <http://www.analesranf.com/ranf/index.php/mono/issue/view/393>.
12. Paz Valiñas L, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Revisión sistemática. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007. Informe N°.: avalia-t. Num 2006/07.
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network [Internet]. A guideline developer's handbook SIGN 50. Edinburgh: SIGN; 2012 [citado 11 dic 2012]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>.
14. Pollitt RJ, Green A, McCabe CJ, Booth A, Cooper NJ, Leonard JV, et al. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. *Health Technol Assess*. 1997;1(7):i-iv, 1-202.
15. Seymour CA, Thomason MJ, Chalmers RA, Addison GM, Bain MD, Cockburn F, et al. Newborn screening for inborn errors of metabolism: a systematic review. *Health Technol Assess*. 1997;1(11):i-iv, 1-95.
16. Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2004;8(12):iii, 1-121.

17. Medical Advisory Secretariat. Neonatal screening of inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry. [Internet]. Ontario Health Technology Assessment Series 2003;3(3). [citado 12 nov 2012]. Disponible en: http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_tandms_090102.pdf.
18. Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé. Spectrométrie de masse en tandem et dépistage des erreurs innées du métabolisme. [Internet]. Rapport technique. Montréal: AET-MIS; 2007 [citado 12 nov 2012]. Disponible en: <http://www.inesss.qc.ca>.
19. Vallance H, Green C, Stockler S, Sirrs S, Davidson G, Lillquist Y, et al. What is the evidence that expanding the current newborn screening panel will provide clinical benefit to newborns? [Internet]. Health Technology Assessment Report prepared for The Newborn Screening Advisory Committee; 2008. [citado 12 nov 2012]. Disponible en: <http://sites.google.com/site/bcnewbornscreen>.
20. Ferrante D, García Martí S; Glujovsky D; López A, Regueiro A, Utilidad de la pesquisa neonatal ampliada en el rastreo postnatal. [Internet]. Buenos Aires: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; 2005 [citado 12 nov 2012]. Disponible en: http://www.iecs.org.ar/iecs-visor-publicacion.php?cod_publicacion=173.
21. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system. *Genet Med.* 2006;8 Suppl 1:1S-252S.
22. Grosse SD, Rogowski WH, Ross LF, Cornel MC, Dondorp WJ, Khoury MJ. Population screening for genetic disorders in the 21st century: evidence, economics, and ethics. *Public Health Genomics.* 2010;13(2):106-15.
23. Moyer VA, Calonge N, Teutsch SM, Botkin JR. Expanding newborn screening: process, policy, and priorities. *Hastings Cent Rep.* 2008;38(3):32-9.
24. Calonge N, Green NS, Rinaldo P, Lloyd-Puryear M, Dougherty D, Boyle C, et al. Committee report: Method for evaluating conditions nominated for population-based screening of newborns and children. *Genet Med.* 2010;12(3):153-9.
25. Autti-Ramo I, Makela M, Sintonen H, Koskinen H, Laajalahti L, Halila R, et al. Expanding screening for rare metabolic disease in

- the newborn: an analysis of costs, effect and ethical consequences for decision-making in Finland. *Acta Paediatr.* 2005;94(8):1126-36.
26. Health Council of the Netherlands. Neonatal Screening. The Hague: Health Council of the Netherlands; 2005. Informe N°.: 2005/11E.
 27. Danish National Board of Health. Biokemisk screening for medfødt sygdom hos nyfødte - Principper, erfaringer, anbefalinger. [Internet]. Rapport fra en arbejdsgruppe nedsat af Sundhedsstyrelsen. 2008. [citado 12 nov 2012]. Disponible en: <http://www.sst.dk>
 28. Insinga RP, Laessig RH, Hoffman GL. Newborn screening with tandem mass spectrometry: examining its cost-effectiveness in the Wisconsin Newborn Screening Panel. *J Pediatr.* 2002;141(4):524-31.
 29. Schoen EJ, Baker JC, Colby CJ, To TT. Cost-benefit analysis of universal tandem mass spectrometry for newborn screening. *Pediatrics.* 2002;110(4):781-6.
 30. Carroll AE, Downs SM. Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies. *Pediatrics.* 2006;117(5):S287-S95.
 31. Pandor A, Eastham J, Chilcott J, Paisley S, Beverley C. Economics of tandem mass spectrometry screening of neonatal inherited disorders. *Int J Technol Assess Health Care.* 2006;22(3):321-6.
 32. Cipriano LE, Rupar CA, Zaric GS. The cost-effectiveness of expanding newborn screening for up to 21 inherited metabolic disorders using tandem mass spectrometry: results from a decision-analytic model. *Value Health.* 2007;10(2):83-97.
 33. Ramos Goñi JM, Serrano Aguilar PG, Espada Sáenz-Torres M, Posada de la Paz M. Coste-efectividad del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCS N° 2006/21.
 34. Norman R, Haas M, Chaplin M, Joy P, Wilcken B. Economic Evaluation of Tandem Mass Spectrometry Newborn Screening in Australia. *Pediatrics.* 2009;123(2):451-7.

35. Prosser LA, Kong CY, Rusinak D, Waisbren SL. Projected costs, risks, and benefits of expanded newborn screening for MCADD. *Pediatrics*. 2010;125(2):e286-94.
36. Puckett RL, Lorey F, Rinaldo P, Lipson MH, Matern D, Sowa ME, et al. Maple syrup urine disease: further evidence that newborn screening may fail to identify variant forms. *Mol Genet Metab*. 2010;100(2):136-42.
37. Institut national de la santé et de la recherche medicale. Informes Periódicos de Orphanet - Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos. 2012(1). [citado 11 dic 2012]. Disponible en: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_orden_alfabetico.pdf.
38. Abdel-Hamid M, Tisocki K, Sharaf L, Ramadan D. Development, validation and application of tandem mass spectrometry for screening of inborn metabolic disorders in Kuwaiti infants. *Med Princ Pract*. 2007;16(3):215-21.
39. Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, Koeberl DD, Weavil SD, Chaing SH, et al. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(1):76-85.
40. Puffenberger EG. Genetic heritage of the Old Order Mennonites of southeastern Pennsylvania. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2003;121C(1):18-31.
41. Strauss KA, Puffenberger EG, Morton DH. Maple Syrup Urine Disease. 1993. En: *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, [actualizado 15 dic 2009; citado 23 ene 2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1319/?report=printable/>.
42. Strauss KA, Morton DH. Branched-chain Ketoacyl Dehydrogenase Deficiency: Maple Syrup Disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2003;5(4):329-41.
43. McKusick VA. Maple syrup urine disease. Baltimore: OMIM; 1986 [citado 23 ene 2013]. Disponible en: <http://www.omim.org/entry/248600>
44. Dalmau Serra J, Fernández Sánchez A, Sánchez-Valverde Visus F. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Jarabe de

arce. En: Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo, ed. Protocolos de actuación AECOM: AECOM; 2009. p. 109-29.

45. Couce Pico ML, Castineiras Ramos DE, Boveda Fontan MD, Iglesias Rodriguez AJ, Cocho de Juan JA, Fraga Bermudez JM. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de jarabe de arce, experiencia en Galicia. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67(4):337-43.
46. Morton DH, Strauss KA, Robinson DL, Puffenberger EG, Kelley RI. Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients. *Pediatrics*. 2002;109(6):999-1008.
47. Carecchio M, Schneider SA, Chan H, Lachmann R, Lee PJ, Murphy E, et al. Movement disorders in adult surviving patients with maple syrup urine disease. *Mov Disord*. 2011;26(7):1324-8.
48. Schadewaldt P, Bodner-Leidecker A, Hammen HW, Wendel U. Whole-body L-leucine oxidation in patients with variant form of maple syrup urine disease. *Pediatr Res*. 2001;49(5):627-35.
49. De Luis Román DA, Izaola Jáuregui O. Enfermedad de jarabe de arce: una entidad rara que debemos recordar. A propósito de su manejo dietético. *An Med Interna*. 2005;22(10):493-7.
50. Oglesbee D, Sanders KA, Lacey JM, Magera MJ, Casetta B, Strauss KA, et al. Second-tier test for quantification of alloisoleucine and branched-chain amino acids in dried blood spots to improve newborn screening for maple syrup urine disease (MSUD). *Clin Chem*. 2008;54(3):542-9.
51. Sowell J, Pollard L, Wood T. Quantification of branched-chain amino acids in blood spots and plasma by liquid chromatography tandem mass spectrometry for the diagnosis of maple syrup urine disease. *J Sep Sci*. 2011;34(6):631-9.
52. Matern D, Tortorelli S, Oglesbee D, Gavrillov D, Rinaldo P. Reduction of the false-positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second-tier tests: the Mayo Clinic experience (2004-2007). *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(4):585-92.
53. Huang HP, Chu KL, Chien YH, Wei ML, Wu ST, Wang SF, et al. Tandem mass neonatal screening in Taiwan - Report from one center. *J Formos Med Assoc*. 2006;105(11):882-6.

54. Wilcken B, Haas M, Joy P, Wiley V, Bowling F, Carpenter K, et al. Expanded Newborn Screening: Outcome in Screened and Unscreened Patients at Age 6 Years. *Pediatrics*. 2009;124(2):E241-E8.
55. Wilson C, Kerruish NJ, Wilcken B, Wiltshire E, Webster D. The failure to diagnose inborn errors of metabolism in New Zealand: the case for expanded newborn screening. *N Z Med J*. 2007;120(1262):U2727.
56. Programa gallego para la detección precoz de enfermedades endocrinas y metabólicas en periodo neonatal: comunicación personal (10 de diciembre de 2012) del Servicio de Programas Poblacionales de Cribado de la Consellería de Sanidade (Xunta de Galicia, España)
57. Wilson C, Kerruish NJ, Wilcken B, Wiltshire E, Bendikson K, Webster D. Diagnosis of disorders of intermediary metabolism in New Zealand before and after expanded newborn screening: 2004-2009. *N Z Med J*. 2012;125(1348):42-50.
58. Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS, Christensen M, Duno M, et al. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland - Experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol Genet Metab*. 2012;107(3):281-93.
59. Juan-Fita MJ, Egea-Mellado JM, Gonzalez-Gallego I, Moya-Quiles MR, Fernandez-Sanchez A. Cribado neonatal ampliado en la Región de Murcia. Experiencia de tres años. *Med Clin (Barc)*. 2012;139(13):566-71.
60. Harms E, Olgemoller B. Neonatal Screening for Metabolic and Endocrine Disorders. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(1-2):11-21.
61. Lindner M, Gramer G, Haege G, Fang-Hoffmann J, Schwab KO, Tacke U, et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases - Report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6.
62. Kasper DC, Ratschmann R, Metz TF, Mechtler TP, Möslinger D, Konstantopoulou V, et al. The National Austrian Newborn Screening Program - Eight years experience with mass spectrometry. Past, present, and future goals. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2010;122(21-22):607-13.

63. Loukas YL, Soumelas GS, Dotsikas Y, Georgiou V, Molou E, Thodi G, et al. Expanded newborn screening in Greece: 30 months of experience. *J Inherit Metab Dis.* 2010.
64. Niu DM, Chien YH, Chiang CC, Ho HC, Hwu WL, Kao SM, et al. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(Suppl 2).
65. Quental S, Vilarinho L, Martins E, Teles EL, Rodrigues E, Diogo L, et al. Incidence of maple syrup urine disease in Portugal. *Mol Genet Metab.* 2010;100(4):385-7.
66. Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcao A, Fonseca H, Bogas M, et al. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis.* 2010.
67. Bhattacharya K, Wiley V, Roy B, Ellaway CJ, Alexander I, Dennison B, et al. Newborn screening for maple syrup urine disease (MSUD) by tandem mass spectrometry: Outcome. *Mol Genet Metab.* 2009;98 (1-2):109-10.
68. Fingerhut R. Recall rate and positive predictive value of MSUD screening is not influenced by hydroxyproline. *Eur J Pediatr.* 2009;168(5):599-604.
69. Han L, Ye J, Qiu W, Gao X, Wang Y, Gu X. Newborn screening for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry in China. *Mol Genet Metab.* 2009;98 (1-2):18.
70. Gu X, Wang Z, Ye J, Han L, Qiu W. Newborn screening in China: phenylketonuria, congenital hypothyroidism and expanded screening. *Ann Acad Med Singapore.* 2008;37(12 Suppl):107-4.
71. 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:S395-S404.
72. Torres-Sepúlveda MDR, Martínez-de Villarreal LE, Esmer C, González-Alanis R, Ruiz-Herrera C, Sánchez-Pena A, et al. Tamiz metabólico neonatal por espectrometría de masas en tándem: Dos años de experiencia en Nuevo León, México. *Salud Publica de Mexico.* 2008;50(3):200-6.

73. Lindner M, Abdoh G, Fang-Hoffmann J, Shabeck N, Al-Sayrafi M, Al-Janahi M, et al. Implementation of extended neonatal screening and a metabolic unit in the State of Qatar: developing and optimizing strategies in cooperation with the Neonatal Screening Center in Heidelberg. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(4):522-9.
74. Abdul Rahman SMY, Z.; Yew Sing, C.; Omar, A.; Othma, NA.; Shaharudin, AS. Pilot project on neonatal screening of inborn errors of metabolism (IEM) using tandem mass spectrometry in Malaysia. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(4):1.
75. Feuchtbaum L, Lorey F, Faulkner L, Sherwin J, Currier R, Bhandal A, et al. California's experience implementing a pilot newborn supplemental screening program using tandem mass spectrometry. *Pediatrics.* 2006;117(5 Pt 2):S261-9.
76. Yoon HR, Lee KR, Kang S, Lee DH, Yoo HW, Min WK, et al. Screening of newborns and high-risk group of children for inborn metabolic disorders using tandem mass spectrometry in South Korea: a three-year report. *Clin Chim Acta.* 2005;354(1-2):167-80.
77. Hoffmann GF, von Kries R, Klose D, Lindner M, Schulze A, Muntau AC, et al. Frequencies of inherited organic acidurias and disorders of mitochondrial fatty acid transport and oxidation in Germany. *Eur J Pediatr.* 2004;163(2):76-80.
78. Comeau AM, Larson C, Eaton RB. Integration of new genetic diseases into statewide newborn screening: New England experience. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2004;125C(1):35-41.
79. Schulze A, Lindner M, Kohlmuller D, Olgemoller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. *Pediatrics.* 2003;111(6 Pt 1):1399-406.
80. Mazariegos GV, Morton DH, Sindhi R, Soltys K, Nayyar N, Bond G, et al. Liver transplantation for classical maple syrup urine disease: long-term follow-up in 37 patients and comparative United Network for Organ Sharing experience. *J Pediatr.* 2012;160(1):116-21 e1.
81. Strauss KA, Mazariegos GV, Sindhi R, Squires R, Finegold DN, Vockley G, et al. Elective liver transplantation for the treatment of classical maple syrup urine disease. *Am J Transplant.* 2006;6(3):557-64.

82. Barshop BA, Khanna A. Domino hepatic transplantation in maple syrup urine disease. *N Engl J Med.* 2005;353(22):2410-1.
83. Wendel U, Saudubray JM, Bodner A, Schadewaldt P. Liver transplantation in maple syrup urine disease. *Eur J Pediatr.* 1999;158 Suppl 2:S60-4.
84. Bodner-Leidecker A, Wendel U, Saudubray JM, Schadewaldt P. Branched-chain L-amino acid metabolism in classical maple syrup urine disease after orthotopic liver transplantation. *J Inherit Metab Dis.* 2000;23(8):805-18.
85. Grunewald S, Hinrichs F, Wendel U. Pregnancy in a woman with maple syrup urine disease. *J Inherit Metab Dis.* 1998;21(2):89-94.
86. 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.
87. Votava F, Kracmar P, Chrastina P, Vinohradska H, Hlidkova E, Friedecky D, et al. Newborn screening program in the Czech Republic. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34:S43.
88. Rinaldo P, Zafari S, Tortorelli S, Matern D. Making the case for objective performance metrics in newborn screening by tandem mass spectrometry. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2006;12(4):255-61.
89. Chace DH, Hillman SL, Millington DS, Kahler SG, Roe CR, Naylor EW. Rapid diagnosis of maple syrup urine disease in blood spots from newborns by tandem mass spectrometry. *Clin Chem.* 1995;41(1):62-8.
90. Kwon C, Farrell PM. The magnitude and challenge of false-positive newborn screening test results. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154(7):714-8.
91. Simon E, Schwarz M, Wendel U. Social outcome in adults with maple syrup urine disease (MSUD). *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(2):264.
92. Simon E, Wendel U, Schadewaldt P. Maple syrup urine disease-treatment and outcome in patients of Turkish descent in Germany. *Turk J Pediatr.* 2005;47(1):8-13.

93. Hoffmann B, Helbling C, Schadewaldt P, Wendel U. Impact of longitudinal plasma leucine levels on the intellectual outcome in patients with classic MSUD. *Pediatr Res*. 2006;59(1):17-20.
94. Kaplan P, Mazur A, Field M, Berlin JA, Berry GT, Heidenreich R, et al. Intellectual outcome in children with maple syrup urine disease. *J Pediatr*. 1991;119(1 Pt 1):46-50.
95. Simon E, Fingerhut R, Baumkotter J, Konstantopoulou V, Ratschmann R, Wendel U. Maple syrup urine disease: Favourable effect of early diagnosis by newborn screening on the neonatal course of the disease. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(4):532-7.
96. le Roux C, Murphy E, Hallam P, Lilburn M, Orlowska D, Lee P. Neuropsychometric outcome predictors for adults with maple syrup urine disease. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(1):201-2.
97. Couce ML, Balcells S, Dalmau J, Grinberg D, Rodés M, Vilaseca MA. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de homocistinuria. En: Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo, ed. *Protocolos de actuación AECOM: AECOM*; 2009. p. 325-53.
98. Gan-Schreier H, Kebbewar M, Fang-Hoffmann J, Wilrich J, Abdoh G, Ben-Omran T, et al. Newborn Population Screening for Classic Homocystinuria by Determination of Total Homocysteine from Guthrie Cards. *J Pediatr*. 2010;156(3):427-32.
99. Picker JD, Levy HL. *Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta-Synthase Deficiency*. Seattle (WA): University of Washington; 2011.
100. Herrmann W, Herrmann M, Obeid R. Hyperhomocysteinaemia: A critical review of old and new aspects. *Curr Drug Metab*. 2007;8(1):17-31.
101. Gaustadnes M, Wilcken B, Oliveriusova J, McGill J, Fletcher J, Kraus JP, et al. The molecular basis of cystathionine beta-synthase deficiency in Australian patients: genotype-phenotype correlations and response to treatment. *Hum Mutat*. 2002;20(2):117-26.
102. Skovby F, Gaustadnes M, Mudd SH. A revisit to the natural history of homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2010;99(1):1-3.

103. Magner M, Krupkova L, Honzik T, Zeman J, Hyanek J, Kozich V. Vascular presentation of cystathionine beta-synthase deficiency in adulthood. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(1):33-7.
104. Linnebank M, Junker R, Nabavi DG, Linnebank A, Koch HG. Isolated thrombosis due to the cystathionine beta-synthase mutation c.833T>C (1278T). *J Inherit Metab Dis.* 2003;26(5):509-11.
105. Gaustadnes M, Rudiger N, Rasmussen K, Ingerslev J. Familial thrombophilia associated with homozygosity for the cystathionine beta-synthase 833T->C mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(5):1392-5.
106. Sokolova J, Janosikova B, Terwilliger JD, Freiburger T, Kraus JP, Kozich V. Cystathionine beta-synthase deficiency in Central Europe: discrepancy between biochemical and molecular genetic screening for homocystinuric alleles. *Hum Mutat.* 2001;18(6):548-9.
107. Kruger WD, Wang L, Jhee KH, Singh RH, Elsas LJ. Cystathionine beta-synthase deficiency in Georgia (USA): correlation of clinical and biochemical phenotype with genotype. *Hum Mutat.* 2003;22(6):434-41.
108. García-Jiménez MC, Baldellou A, García-Silva MT, Dalmau-Serra J, García-Cazorla A, Gómez-López L, et al. Estudio epidemiológico de las enfermedades metabólicas con homocistinuria en España. *An Pediatr.* 2012;76(3):133-9.
109. Urreizti R, Asteggiano C, Bermudez M, Cordoba A, Szlago M, Grosso C, et al. The p.T191M mutation of the CBS gene is highly prevalent among homocystinuric patients from Spain, Portugal and South America. *J Hum Genet.* 2006;51(4):305-13.
110. Urreizti R, Balcells S, Rodes M, Vilarinho L, Baldellou A, Couce ML, et al. Spectrum of CBS mutations in 16 homocystinuric patients from the Iberian Peninsula: high prevalence of T191M and absence of I278T or G307S. *Hum Mutat.* 2003;22(1):103.
111. El-Said MF, Badii R, Bessisso MS, Shahbek N, El-Ali MG, El-Marikhie M, et al. A Common Mutation in the CBS Gene Explains a High Incidence of Homocystinuria in the Qatari Population. *Hum Mutat.* 2006;27(7):719-U93.
112. Kluijtmans LA, Boers GH, Kraus JP, van den Heuvel LP, Cruysberg JR, Trijbels FJ, et al. The molecular basis of cystathionine beta-synthase

- deficiency in Dutch patients with homocystinuria: effect of CBS genotype on biochemical and clinical phenotype and on response to treatment. *Am J Hum Genet.* 1999;65(1):59-67.
113. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1985;37(1):1-31.
 114. Yap S. Homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency. Orphanet Encyclopedia [revista en Internet]. 2005 [citado 12 dic 2012]; Disponible en: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-CbS.pdf>.
 115. Abbott MH, Folstein SE, Abbey H, Pyeritz RE. Psychiatric manifestations of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: prevalence, natural history, and relationship to neurologic impairment and vitamin B6-responsiveness. *Am J Med Genet.* 1987;26(4):959-69.
 116. Burton H, Moorthie S. Expanded newborn screening. A review of the evidence. London: National Institute for Health Research; 2010.
 117. Lawson-Yuen A, Levy HL. The use of betaine in the treatment of elevated homocysteine. *Mol Genet Metab.* 2006;88(3):201-7.
 118. Study group for data collection (AG Datenerfassung) of the German Association for Newborn Screening. National Screening Report 2004 DGNS (German Association for Newborn Screening). Deutschen Gesellschaft für Neugeborenen-Screening; 2005.
 119. Bener A, Hussain R. Consanguineous unions and child health in the State of Qatar. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2006;20(5):372-8.
 120. Yap S, Boers GH, Wilcken B, Wilcken DE, Brenton DP, Lee PJ, et al. Vascular outcome in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency treated chronically: a multicenter observational study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(12):2080-5.
 121. Yap S, Rushe H, Howard PM, Naughten ER. The intellectual abilities of early-treated individuals with pyridoxine-nonresponsive homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24(4):437-47.
 122. Walter JH, Wraith JE, White FJ, Bridge C, Till J. Strategies for the treatment of cystathionine beta-synthase deficiency: the experience of

the Willink Biochemical Genetics Unit over the past 30 years. *Eur J Pediatr*. 1998;157 Suppl 2:S71-6.

123. Fu Z, Wang M, Paschke R, Rao KS, Frerman FE, Kim JJ. Crystal structures of human glutaryl-CoA dehydrogenase with and without an alternate substrate: structural bases of dehydrogenation and decarboxylation reactions. *Biochemistry*. 2004;43(30):9674-84.
124. Kolker S, Sauer SW, Surtees RAH, Leonard JV. The aetiology of neurological complications of organic acidaemias - A role for the blood-brain barrier. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(6):701-4.
125. Lindner M, Kolker S, Schulze A, Christensen E, Greenberg CR, Hoffmann GF. Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2004;27(6):851-9.
126. Kolker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Boneh A, Burlina AB, et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I--revised recommendations. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(3):677-94.
127. Christensen E, Ribes A, Merinero B, Zschocke J. Correlation of genotype and phenotype in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2004;27(6):861-8.
128. Kolker S, Garbade SF, Boy N, Maier EM, Meissner T, Muhlhausen C, et al. Decline of acute encephalopathic crises in children with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency identified by newborn screening in Germany. *Pediatr Res*. 2007;62(3):357-63.
129. Tang NL, Hui J, Law LK, To KF, Mak TW, Cheung KL, et al. Overview of common inherited metabolic diseases in a Southern Chinese population of Hong Kong. *Clin Chim Acta*. 2001;313(1-2):195-201.
130. Hsieh CT, Hwu WL, Huang YT, Huang AC, Wang SF, Hu MH, et al. Early detection of glutaric aciduria type I by newborn screening in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2008;107(2):139-44.
131. Busquets C, Merinero B, Christensen E, Gelpi JL, Campistol J, Pineda M, et al. Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency in Spain: evidence of two groups of patients, genetically, and biochemically distinct. *Pediatr Res*. 2000;48(3):315-22.

132. Kolker S, Garbade SF, Greenberg CR, Leonard JV, Saudubray JM, Ribes A, et al. Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res*. 2006;59(6):840-7.
133. Kyllerman M, Skjeldal O, Christensen E, Hagberg G, Holme E, Lonnquist T, et al. Long-term follow-up, neurological outcome and survival rate in 28 Nordic patients with glutaric aciduria type 1. *Eur J Paediatr Neurol*. 2004;8(3):121-9.
134. Carrascosa Romero MC, Abad Ortiz L, Cuartero del Pozo I, Ruiz Cano R, Tebar Gil R. Dieta vegetariana en aciduria glutárica tipo I. *An Pediatr (Barc)*. 2003;59(1):117-21.
135. Kolker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Burlina AB, Burlina AP, et al. Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(1):5-22.
136. Yang LL, Yin HM, Yang RW, Huang XW. Diagnosis, treatment and outcome of glutaric aciduria type I in Zhejiang Province, China. *Med Sci Monit*. 2011;17(7):PH55-PH9.
137. Gokmen-Ozel H, Macdonald A, Daly A, Ashmore C, Preece MA, Hendriksz C, et al. Dietary practices in glutaric aciduria type 1 over 16 years. *J Hum Nutr Diet*. 2012.
138. Beauchamp MH, Boneh A, Anderson V. Cognitive, behavioural and adaptive profiles of children with glutaric aciduria type I detected through newborn screening. *J Inherit Metab Dis*. 2009.
139. Harting I, Neumaier-Probst E, Seitz A, Maier EM, Assmann B, Baric I, et al. Dynamic changes of striatal and extrastriatal abnormalities in glutaric aciduria type I. *Brain*. 2009;132(Pt 7):1764-82.
140. Lopez-Laso E, Garcia-Villoria J, Martin E, Duque P, Cano A, Ribes A. Classic and late-onset neurological disease in two siblings with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(6):979.
141. Heringer J, Boy SP, Ensenauer R, Assmann B, Zschocke J, Harting I, et al. Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type I. *Ann Neurol*. 2010;68(5):743-52.

142. Watson MS, Lloyd-Puryear MA, Mann MY, Rinaldo P, Howell RR. Standardization of Outcomes and Guidelines for State Newborn Screening Programs. Main Report. *Genet Med*. 2006;8(S5):12S-252S.
143. Boneh A, Beauchamp M, Humphrey M, Watkins J, Peters H, Yapli-to-Lee J. Newborn screening for glutaric aciduria type I in Victoria: treatment and outcome. *Mol Genet Metab*. 2008;94(3):287-91.
144. Gallagher RC, Cowan TM, Goodman SI, Enns GM. Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency and newborn screening: retrospective analysis of a low excretor provides further evidence that some cases may be missed. *Mol Genet Metab*. 2005;86(3):417-20.
145. Viau K, Ernst SL, Vanzo RJ, Botto LD, Pasquali M, Longo N. Glutaric acidemia type 1: outcomes before and after expanded newborn screening. *Mol Genet Metab*. 2012;106(4):430-8.
146. Lindner M, Ho S, Fang-Hoffmann J, Hoffmann GF, Kolker S. Neonatal screening for glutaric aciduria type I: strategies to proceed. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(2-3):378-82.
147. Hoffmann GF, Athanassopoulos S, Burlina AB, Duran M, de Klerk JB, Lehnert W, et al. Clinical course, early diagnosis, treatment, and prevention of disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics*. 1996;27(3):115-23.
148. Strauss KA, Puffenberger EG, Robinson DL, Morton DH. Type I glutaric aciduria, part 1: natural history of 77 patients. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2003;121C(1):38-52.
149. Ensenauer R, Vockley J, Willard JM, Huey JC, Sass JO, Edland SD, et al. A common mutation is associated with a mild, potentially asymptomatic phenotype in patients with isovaleric acidemia diagnosed by newborn screening. *Am J Hum Genet*. 2004;75(6):1136-42.
150. Lee YW, Lee DH, Vockley J, Kim ND, Lee YK, Ki CS. Different spectrum of mutations of isovaleryl-CoA dehydrogenase (IVD) gene in Korean patients with isovaleric acidemia. *Mol Genet Metab*. 2007;92(1-2):71-7.
151. Ensenauer R, Fingerhut R, Maier EM, Polanetz R, Olgemoller B, Roschinger W, et al. Newborn Screening for Isovaleric Acidemia Using

- Tandem Mass Spectrometry: Data from 1.6 Million Newborns. *Clin Chem.* 2011;57(4):623-6.
152. Parimoo B, Tanaka K. Structural organization of the human isovaleryl-CoA dehydrogenase gene. *Genomics.* 1993;15(3):582-90.
 153. Vatanavicharn N, Liammongkolkul S, Sakamoto O, Sathienkijkanchai A, Wasant P. Phenotypic and mutation spectrums of Thai patients with isovaleric acidemia. *Pediatr Int.* 2011;53(6):990-4.
 154. Vockley J, Ensenauer R. Isovaleric acidemia: New aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. *Am J Med Genet C.* 2006;142C(2):95-103.
 155. Grunert SC, Wendel U, Lindner M, Leichsenring M, Schwab KO, Vockley J, et al. Clinical and neurocognitive outcome in symptomatic isovaleric acidemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7.
 156. Erdem E, Cayonu N, Uysalol E, Yildirmak ZY. Chronic intermittent form of isovaleric acidemia mimicking diabetic ketoacidosis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23(5):503-5.
 157. Attia N, Sakati N, al Ashwal A, al Saif R, Rashed M, Ozand PT. Isovaleric acidemia appearing as diabetic ketoacidosis. *J Inherit Metab Dis.* 1996;19(1):85-6.
 158. Abdenur JE, Chamoles NA, Guinle AE, Schenone AB, Fuertes AN. Diagnosis of isovaleric acidemia by tandem mass spectrometry: false positive result due to pivaloylcarnitine in a newborn screening programme. *J Inherit Metab Dis.* 1998;21(6):624-30.
 159. Shigematsu Y, Hata I, Tajima G. Useful second-tier tests in expanded newborn screening of isovaleric acidemia and methylmalonic aciduria. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(Suppl 2):S283-8.
 160. Campistol J, Bóveda MD, Couce ML, Lluch MD, Merinero B. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las acidemias propiónica metilmalónica e isovalérica. En: Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo, ed. *Protocolos de actuación AECOM: AECOM; 2009. p. 27-51.*
 161. Vreken P, van Lint AE, Bootsma AH, Overmars H, Wanders RJ, van Gennip AH. Quantitative plasma acylcarnitine analysis using

- electrospray tandem mass spectrometry for the diagnosis of organic acidaemias and fatty acid oxidation defects. *J Inherit Metab Dis.* 1999;22(3):302-6.
162. Forni S, Fu XW, Palmer SE, Sweetman L. Rapid determination of C4-acylcarnitine and C5-acylcarnitine isomers in plasma and dried blood spots by UPLC-MS/MS as a second tier test following flow-injection MS/MS acylcarnitine profile analysis. *Mol Genet Metab.* 2010;101(1):25-32.
163. Dionisi-Vici C, Deodato F, Roschinger W, Rhead W, Wilcken B. 'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(2-3):383-9.
164. Ibdah JA. Acute fatty liver of pregnancy: an update on pathogenesis and clinical implications. *World J Gastroenterol.* 2006;12(46):7397-404.
165. Moczulski D, Majak I, Mamczur D. An Overview of beta-Oxidation Disorders. *Postep Hig Med Dosw.* 2009;63:266-77.
166. Lindner M, Hoffmann GF, Matern D. Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: Experience and recommendations from an expert meeting. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(5):521-6.
167. Sims HF, Brackett JC, Powell CK, Treem WR, Hale DE, Bennett MJ, et al. The molecular basis of pediatric long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency associated with maternal acute fatty liver of pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92(3):841-5.
168. Ijlst L, Oostheim W, Ruiten JP, Wanders RJ. Molecular basis of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: identification of two new mutations. *J Inherit Metab Dis.* 1997;20(3):420-2.
169. Spiekerkoetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: Clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(5):527-32.
170. Spiekerkoetter U, Sun B, Khuchua Z, Bennett MJ, Strauss AW. Molecular and phenotypic heterogeneity in mitochondrial trifunctional protein deficiency due to beta-subunit mutations. *Hum Mutat.* 2003;21(6):598-607.
171. den Boer ME, Wanders RJ, Morris AA, L IJ, Heymans HS, Wijburg FA. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: clinical pre-

- sentation and follow-up of 50 patients. *Pediatrics*. 2002;109(1):99-104.
172. den Boer ME, Dionisi-Vici C, Chakrapani A, van Thuijl AO, Wanders RJ, Wijburg FA. Mitochondrial trifunctional protein deficiency: a severe fatty acid oxidation disorder with cardiac and neurologic involvement. *J Pediatr*. 2003;142(6):684-9.
 173. Spiekerkoetter U, Bennett MJ, Ben-Zeev B, Strauss AW, Tein I. Peripheral neuropathy, episodic myoglobinuria, and respiratory failure in deficiency of the mitochondrial trifunctional protein. *Muscle Nerve*. 2004;29(1):66-72.
 174. Lundy CT, Shield JP, Kvittingen EA, Vinorum OJ, Trimble ER, Morris AA. Acute respiratory distress syndrome in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase and mitochondrial trifunctional protein deficiencies. *J Inherit Metab Dis*. 2003;26(6):537-41.
 175. Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, et al. Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop. *J Inherit Metab Dis*. 2009;32(4):488-97.
 176. Wanders RJ, Vreken P, den Boer ME, Wijburg FA, van Gennip AH, L IJ. Disorders of mitochondrial fatty acyl-CoA beta-oxidation. *J Inherit Metab Dis*. 1999;22(4):442-87.
 177. Sander J, Sander S, Steuerwald U, Janzen N, Peter M, Wanders RJ, et al. Neonatal screening for defects of the mitochondrial trifunctional protein. *Mol Genet Metab*. 2005;85(2):108-14.
 178. MacDonald A. Diet and Fatty Acid Oxidation Disorders. *Climb Update [revista en Internet]*. 2008 [citado 29 mar 2013]; 3(9): Disponible en: <http://www.mcadd-uk.net>.
 179. Ruiz Pons M, Santana Vega C, Trujillo Armas R, Sánchez-Valverde F. Aproximación al tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo (I). *Acta Pediatr Esp*. 2001;59:424-35.
 180. Chrastina P, Bartl J, Hornik P, Hladikova J, Koubikova H, Paulova M, et al. LCHAD deficiency - The most frequent fatty acid oxidation disorder in newborn screening in the Czech Republic. *Mol Genet Metab*. 2009;98 (1-2):106-7.

13. Anexos

Anexo 1. Principios del cribado

Principios del cribado postulados por Wilson y Jungner

- La enfermedad a cribar debe constituir un importante problema de salud.
- Debe existir un tratamiento aceptado para los pacientes en los que se identifica la enfermedad.
- Es preciso disponer de servicios de diagnóstico y tratamiento.
- Debe existir una fase de latencia o de síntomas iniciales.
- Debe disponerse de una prueba de cribado apropiada.
- La prueba debe ser aceptable para la población.
- Es necesario conocer debidamente el ciclo natural de la enfermedad (incluida la evolución desde la fase de latencia hasta la de enfermedad declarada).
- Se debe establecer una norma sobre las personas que deben tratarse como enfermos.
- El coste del programa de cribado (incluido el diagnóstico y tratamiento de los pacientes diagnosticados), debe estar económicamente equilibrado en relación con los posibles gastos totales de atención médica.
- El cribado debe tener continuidad, no ser un proyecto puntual.

Fuente: Wilson y Jungner (3)

Anexo 2. Criterios para la puesta en marcha de programas de cribado

Criterios del UK National Screening Committee para la puesta en marcha de un programa de cribado

<p>Enfermedad</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Debe ser un problema de salud importante. • Deben conocerse suficientemente la epidemiología y la historia natural de la enfermedad (desde su periodo de latencia hasta las manifestaciones clínicas de la enfermedad) y debe existir un factor de riesgo, un marcador de la enfermedad, un periodo de latencia o una etapa sintomática inicial detectables. • En la medida de lo posible, deberían haberse puesto en marcha todas las intervenciones de prevención primaria coste-efectivas. • Si se identifican los portadores de una mutación como resultado del cribado, debe conocerse adecuadamente la historia natural del estatus de portador, incluyendo las implicaciones psicológicas.
<p>Prueba de cribado</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Debe existir una prueba de cribado sencilla, segura, precisa y válida. • Debe conocerse la distribución de los posibles resultados (valores) de la prueba en la población diana y debe establecerse un punto de corte adecuado. • La prueba debe ser aceptable para la población. • Debe existir un protocolo consensuado sobre las pruebas de confirmación diagnóstica y sobre las opciones disponibles para las personas con un resultado positivo en la prueba de cribado. • Si la prueba tiene como objetivo detectar mutaciones y no se pueden detectar todas las posibles mutaciones, deben establecerse con claridad los criterios utilizados para seleccionar el subgrupo de mutaciones que se van a cribar.
<p>Tratamiento</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Debe existir un tratamiento (o intervención) efectivo para los pacientes identificados en el cribado, con evidencia de que el tratamiento precoz consigue mejores resultados que el tratamiento en una fase posterior. • Debe existir un protocolo consensuado, basado en la evidencia científica, acerca del tratamiento adecuado y a qué personas se debe ofrecer. • Antes de participar en un programa de cribado, todos los profesionales sanitarios deben optimizar el manejo clínico de la enfermedad y los resultados en los pacientes.

Programa de cribado

- Debe existir evidencia, procedente de ensayos clínicos aleatorios controlados de alta calidad, de la eficacia del programa de cribado para reducir la mortalidad o la morbilidad. Cuando el objetivo del cribado únicamente es dar asesoramiento a la persona para realizar una elección informada (por ejemplo: cribado de síndrome de Down o de portadores de fibrosis quística) debe existir evidencia, basada en estudios de alta calidad, de que la prueba de cribado mide los riesgos con exactitud. La información que se proporciona sobre la prueba y sus resultados debe ser útil y fácilmente comprensible para las personas que participan en el cribado.
- Debe existir evidencia de que la totalidad del programa de cribado (prueba de cribado y pruebas de confirmación diagnóstica, tratamiento/intervención) es aceptable clínica, social y éticamente, tanto para los profesionales sanitarios como para la población general.
- El beneficio del programa de cribado deberá ser más importante que el daño físico y psicológico (causado por la prueba de cribado, las pruebas de confirmación diagnóstica y el tratamiento).
- El coste-oportunidad del programa de cribado (que incluye la prueba de cribado, el diagnóstico, el tratamiento, la organización, la formación y la garantía de calidad) debe estar económicamente equilibrado con relación al gasto total del Sistema de Salud (por ejemplo relación calidad-precio). Para evaluar este criterio deben realizarse análisis de coste-beneficio o de coste-efectividad y tener en cuenta el uso real de los recursos disponibles.
- Deberían haberse considerado todas las demás opciones de manejo de la enfermedad (por ejemplo mejora de tratamiento, prestación de otros servicios) para garantizar que, con los recursos disponibles, no podría ponerse en marcha una intervención más coste-efectiva o aumentar las intervenciones realizadas en ese momento.
- Debe existir un protocolo para dirigir y monitorizar el programa de cribado con unos estándares de garantía de calidad consensuados.
- Antes del inicio del programa de cribado debe disponerse de personal e instalaciones adecuados para realizar la prueba de cribado, el diagnóstico, el tratamiento y la gestión del programa.
- Debe existir información basada en la evidencia, que explique las consecuencias de las pruebas, las exploraciones, el tratamiento (pruebas de cribado y de confirmación diagnóstica, tratamiento, etc.), a disposición de los potenciales participantes, para ayudarles a tomar una decisión informada.
- Debe preverse la posible presión pública para ampliar los criterios de elegibilidad, para reducir los intervalos de cribado y para aumentar la sensibilidad de las pruebas. Las decisiones sobre estos parámetros deberán justificarse científicamente ante la población general.
- Si el cribado se realiza para detectar una mutación, el programa debe ser aceptable tanto para las personas identificadas como portadoras, como para sus familiares.

Fuente: UK National Screening Committee (5).

Criterios del “Documento Marco sobre Cribado Poblacional” elaborado por la Ponencia de Cribado Poblacional con representación de todas las CC.AA. y ciudades autónomas.

<p>Enfermedad</p>	<p>1. Problema importante de salud: 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Es la enfermedad a cribar un importante problema de salud? ¿Cuáles son la carga de enfermedad, la incidencia, prevalencia, mortalidad y la discapacidad asociada? <p>2. Enfermedad bien definida y con historia natural conocida: 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿La enfermedad tiene criterios diagnósticos bien definidos? ¿Son los criterios independientes de la prueba de cribado? ¿Permiten una clasificación dicotómica de enfermedad/ausencia de enfermedad? ¿Se conoce bien la historia natural de la enfermedad? ¿Se conoce la probabilidad de los diferentes tipos de expresión clínica o fenotípica de la enfermedad? <p>3. Periodo de latencia detectable: 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%).</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Existe un periodo de latencia detectable presente en más del 80% de los casos y lo suficientemente largo como para que el programa de cribado pueda alcanzar el beneficio esperado con la intervención? ¿Existe un marcador o factor de riesgo detectable en el periodo de latencia? ¿La relación entre el marcador de riesgo y la enfermedad es directa y causal? <p>4. 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Cuáles son las medidas de prevención y control de la enfermedad que están implantadas, y en qué grado? Las medidas de prevención primaria, que son coste-efectivas ¿están implantadas y evaluadas?
<p>Prueba de cribado</p>	<p>5. Prueba simple y segura: La prueba con la que se inicia el proceso de cribado debe ser en principio sencilla de realizar e interpretar.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Existe una prueba inicial de cribado simple y segura? ¿Existen estudios de calidad sobre su seguridad? ¿Están contempladas las medidas para minimizar los riesgos dentro del plan de calidad del programa? <p>6. 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 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Es la prueba válida, fiable y eficiente? ¿Cuáles son su sensibilidad y especificidad, y su comportamiento en la población diana? ¿Existe una curva ROC que ayude a determinar el punto de corte con mejor rendimiento diagnóstico? ¿Cuáles son sus valores predictivos previstos en la población diana, dada la prevalencia? ¿El índice de concordancia kappa para la prueba es mayor de 0,6? <p>7. Prueba aceptable: 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Existen datos preliminares sobre la aceptabilidad de la prueba de cribado en la población diana (estudios piloto)?

<p>Prueba de cribado</p>	<p>8. 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Son los criterios para seleccionar las mutaciones a cribar explícitos? <p>9. 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Existe acuerdo basado en la evidencia científica sobre el proceso diagnóstico y el tratamiento subsiguiente?
<p>Tratamiento</p>	<p>10. Existencia de un tratamiento más efectivo en fase presintomática: 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Existe una intervención terapéutica o preventiva efectiva que suponga una mejora del pronóstico de la enfermedad, en cuanto a supervivencia y/o la calidad de vida, y que sea más efectivo si se aplica en fase de latencia que en fase sintomática? <p>11. 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Cuál es la atención sanitaria habitual que se ofrece a este problema de salud? ¿Existe una valoración sobre sus posibilidades de optimización?
<p>Programa de cribado</p>	<p>12. Evidencia de eficacia: La eficacia en la reducción del riesgo de mortalidad o morbilidad debe estar claramente demostrada, basado en estudios científicos de calidad.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ¿Existe evidencia científica de suficiente calidad sobre la eficacia del cribado en cuanto a reducción de la mortalidad o la morbilidad? ¿Existe una evaluación por un organismo o agencia independiente experto en evaluación de tecnologías sanitarias? <p>13. 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ¿Los beneficios previstos superan los potenciales riesgos? ¿Están cuantificados los potenciales beneficios en cuanto a reducción relativa y absoluta del riesgo de muerte o discapacidad? Si es posible, ¿está cuantificado el impacto en cuanto a carga de enfermedad poblacional? ¿Hay una valoración de los potenciales riesgos, preferiblemente mediante técnicas cuantitativas? ¿Cuál es el número necesario de personas a cribar para evitar una muerte o ganar un año de vida? ¿Cuál es el porcentaje de falsos positivos respecto a los verdaderos positivos? <p>14. Población diana bien definida: Debe existir una población diana bien definida en la que se puedan identificar e invitar a todos los individuos.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ¿Cuál es la población diana definida? ¿Hay evidencias de que es el grupo en el que se espera la mejor relación beneficio/riesgo? ¿Existen sistemas de información fiables previstos para identificar e invitar a todas las personas?

Programa de cribado	<p>15. 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ¿Existe una evaluación económica del programa metodológicamente adecuada? ¿Es el cribado una intervención coste-efectiva en el contexto del sistema sanitario y de otras intervenciones de control de la enfermedad? ¿El coste total del programa está cuantificado y es equilibrado respecto al gasto sanitario total? ¿Hay otras intervenciones de salud pública más coste-efectivas que no se hayan implantado y que tengan similar o mejor factibilidad? <p>16. 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ El programa completo ¿es aceptable desde un punto de vista sanitario, social y ético? ¿Existe una valoración de los aspectos e implicaciones éticas? <p>17. 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ¿Los resultados finales del programa están definidos y son medibles? ¿Existe un sistema de información adecuado que permita su completa evaluación? <p>18. 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ¿Es el programa factible dentro del SNS? ¿Existe un estudio del impacto de la integración del programa en el Sistema Nacional de Salud? En este estudio, ¿están evaluadas las infraestructuras y recursos materiales y humanos necesarios?, ¿están contemplados los recursos actualmente dedicados al manejo y control de la enfermedad?, ¿se ha valorado la existencia de retrasos diagnósticos o terapéuticos que puedan afectar al pronóstico en el manejo de este problema de salud? ¿Están consideradas tanto las inversiones iniciales como los costes globales en un horizonte temporal, a medio y largo plazo?
----------------------------	--

Fuente: "Documento Marco sobre Cribado Poblacional"(2).

Anexo 3. Recomendaciones sobre aspectos éticos.

Recomendaciones sobre aspectos éticos de los programas de cribado poblacional de enfermedades raras (Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, IIER).

Aspectos	Recomendaciones
Evaluación de la pertinencia del programa, incorporando al proceso el análisis ético, de las evidencias científicas y de la oportunidad de costes	<p>Recomendación 1: La propuesta debe someterse a un comité científico independiente u organismo de evaluación de tecnologías sanitarias.</p> <p>Recomendación 2: Todo programa de cribado debe someterse a un proceso de validación que demuestre su eficacia.</p> <p>Recomendación 3: Toda prueba de cribado debe validarse en condiciones semejantes a aquellas en las que vaya a desarrollarse en la práctica.</p> <p>Recomendación 4: Debe rechazarse el justificar la inclusión de un trastorno en un programa de cribado por el mero hecho de que sea detectable en una plataforma de ensayo múltiple.</p> <p>Recomendación 5: En el proceso de evaluación de la pertinencia se tendrán en cuenta los aspectos relacionados con los costes y su dimensión ética.</p> <p>Recomendación 6: Es muy recomendable la incorporación de un análisis ético al proceso de evaluación con el fin de mejorar la adopción de decisiones.</p>
Diferenciación entre intervención e investigación	<p>Recomendación 7: Un programa de cribado en fase de investigación debe expresar claramente este carácter en la invitación a participar, junto al hecho de que no hay todavía seguridad sobre los beneficios que pueda aportar al participante. Si el programa incluye como objetivo enfermedades en las que se ha demostrado la eficacia del cribado y otras para las que los beneficios del cribado sean inciertos, deberían diferenciarse en la invitación a participar.</p>
Necesidad de un programa específico e integral	<p>Recomendación 8: Un programa de cribado debe incluir, además de la enfermedad (o enfermedades) que se quiere prevenir (o tratar), la prueba de cribado propuesta, la población diana, las pruebas de confirmación diagnóstica y la guía terapéutica (o preventiva) para los afectados. El programa deberá formar parte de la práctica sanitaria habitual y estar integrado en el sistema de salud.</p>
Creación de un equipo de trabajo interdisciplinar que elabore un protocolo para el programa de cribado	<p>Recomendación 9: Se debe crear un grupo de trabajo multidisciplinar e identificar un responsable general del programa, así como las actividades de seguimiento necesarias.</p> <p>Recomendación 10: El grupo de trabajo elaborará un protocolo en el que se especifique:</p> <ul style="list-style-type: none"> · la justificación de la puesta en marcha del programa de cribado y sus objetivos · la estimación del número de casos de la enfermedad · la estrategia de contacto con la población diana · el desarrollo de la prueba de cribado, de las pruebas de confirmación diagnóstica y de las medidas terapéuticas (o preventivas) · el coste global del programa · el sistema de garantía de protección de datos de carácter personal · la información a la población diana y su programa de difusión · las actividades de seguimiento

Aspectos	Recomendaciones
Protocolo de seguimiento individual	Recomendación 11: El programa de cribado debe desarrollar un protocolo de seguimiento individual con respecto al posible resultado final, que garantice la disponibilidad de los servicios necesarios (incluso el consejo genético en el cribado de enfermedades genéticas), en el que se indique el intervalo de tiempo máximo entre las diferentes etapas del cribado.
Control de calidad de la prueba de cribado	Recomendación 12: El programa debe establecer sus estándares de calidad e implementar un programa de acreditación de laboratorio. Recomendación 13: Los profesionales deben tener la capacidad y cualificación adecuadas y debe existir un plan de formación continuada.
Revisión de programa de cribado por un Comité de Ética independiente	Recomendación 14: Un comité de ética independiente debe evaluar los aspectos éticos del programa de cribado, especialmente el proceso de información y consentimiento informado.
Invitación a participar y garantía de acceso voluntario, universal y equitativo	Recomendación 15: La prueba de cribado debe ofrecerse a la población diana de forma equitativa, de manera que permita el acceso universal. La invitación a participar en el programa puede realizarse por diversos medios, pero debe incluir información suficiente. La participación en el programa debe ser libre, voluntaria e informada. Recomendación 16: Cuando un programa de cribado puede detectar incidentalmente el estado heterocigoto en un menor de edad y asintomático, deberá informarse a los padres antes del cribado, que deben decidir si desean conocer esa información. La identificación de portadores sanos debe acompañarse de consejo genético. Recomendación 17: En un programa de cribado neonatal, el asesoramiento reproductivo es un beneficio secundario y no un objetivo primario del programa. Hay una tendencia a sobrevalorar el beneficio del asesoramiento genético reproductivo a los padres.
Consentimiento informado (aspectos generales)	Recomendación 18: Es un deber de los responsables del programa de cribado obtener el consentimiento informado de la persona, o bien de sus representantes o tutores legales. Se recomienda que el consentimiento informado se realice de forma expresa y por escrito, especialmente en casos de enfermedades no tratables (o no prevenibles) o cuando los beneficios sean escasos o inciertos. Siempre se obtendrá después de ofrecer la información adecuada. Recomendación 19: La información que se proporciona debe mencionar: la naturaleza voluntaria de la participación; la validez y fiabilidad de las pruebas de cribado y diagnósticas; la probabilidad de obtener resultados falsos positivos; las posibilidades de prevención o tratamiento de la enfermedad; y las posibles incomodidades y efectos adversos de las medidas diagnósticas, preventivas o terapéuticas. Si se trata de un proyecto de investigación se deben las incertidumbres. Recomendación 20: El ofrecimiento del cribado en programas especialmente sensibles, como el de cribado prenatal de defectos congénitos, en los que no se pueden ofrecer medidas terapéuticas y la decisión es la interrupción del embarazo, la información debe ser cuidadosa y hay que tener en cuenta las preferencias y valores de las mujeres para garantizar que se realiza un consentimiento auténticamente libre e informado.

Aspectos	Recomendaciones
Gestión del uso posterior de muestras biológicas	Recomendación 21: En un programa de cribado en el que se obtengan muestras biológicas debe informarse del procedimiento de obtención y de su procesamiento, así como de la posibilidad de almacenamiento y uso posterior de las muestras residuales para investigación. El proceso de consentimiento informado debe dejar constancia expresa de la aceptación o el rechazo de la utilización de la muestra para fines distintos al del programa de cribado.
Calidad total y evaluación del programa	Recomendación 22: El programa de cribado debe prever la evaluación periódica de sus indicadores de calidad. Los indicadores deben incluir: medidas de participación; calidad en toma de muestras (muestras correctas, repetición de muestras, tiempo de entrega en laboratorio), análisis (participación en programas de garantía de calidad externos), y resultados (falsos positivos, tiempo de emisión de resultados, sistema de comunicación); prevalencia de enfermedad en participantes; resultados falsos negativos, tiempos entre procesos, resultados de la terapia, verificación de relación coste-beneficio, valoración de la satisfacción de usuarios, verificación de cumplimiento de requisitos éticos y legales.
Sistema de información	Recomendación 23: El programa de cribado debe organizar un sistema de información personalizado que permita su evaluación, garantizando la confidencialidad de los datos de los usuarios (según la ley vigente).
Conflicto de interés	Recomendación 24: Los miembros de los comités y grupos de trabajo deberán presentar una declaración completa por escrito sobre sus reales, posibles y potenciales conflictos de intereses.

Fuente: Pampols et al.(10)

Anexo 4. Estrategias de búsqueda bibliográfica

1. Revisiones sistemáticas e informes de evaluación existentes sobre programas de cribado de errores congénitos del metabolismo

Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas

- **National Health Service Centre for Reviews and Dissemination (HTA, DARE y NHSEED)**

#1 (Neonat*) AND (screen*) FROM 2006 TO 2012	158
#2 (newborn) AND (screen*) FROM 2006 TO 2012	151
#3 #1 OR #2	218
#4 (mass) AND (spect*) FROM 2006 TO 2012	54
#5 (ms) AND (spect*) FROM 2006 TO 2012	17
#6 (tandem) AND (spect*) FROM 2006 TO 2012	20
#7 #4 OR #5 OR #6	59
#8 #3 AND #7	17

- **Cochrane library plus**

#1 (NEONATAL SCREENING) OR (NEONAT* SCREEN*) OR (NEWBORN SCREEN*) [2006 - 2012]	317
#2 (INFANT) OR (NEWBORN) [2006 - 2012]	6578
#3 MASS SCREENING [2006 - 2012]	1334
#4 #2 AND #3 [2006 - 2012]	71
#5 #1 OR #4 [2006 - 2012]	328
#6 (METABOLISM) AND (INBORN ERROR*) [2006 - 2012]	29
#7 INBORN ERROR* [2006 - 2012]	39
#8 #6 OR #7 [2006 - 2012]	39
#9 #5 AND #8 [2006 - 2012]	13
#10 (SPECTRUM ANALYSIS) AND (MASS) [2006 - 2012]	39
#11 (MASS SPECT*) OR (MS SPECT*) OR (TANDEM MASS) [2006 - 2012]	1082
#12 #10 OR #11	39
#13 #9 AND #12	6

Bases de datos generales

- **MEDLINE (Pubmed)**

- #20 #18 not #19 Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2012/12/31 279
- #19 letter* OR Conference* OR Congress* OR Editorial* OR Note* OR Meeting* OR Proceeding* Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2012/12/31 -
- #18 #11 AND #16 Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2012/12/31 -
- #17 #11 AND #16 -
- #16 #12 OR #13 OR #14 OR #15 -
- #15 tandem mass -
- #14 Ms spect* -
- #13 Mass spect* -
- #12 Spectrum analysis, mass -
- #11 #7 AND #10 -
- #10 #8 OR #9 -
- #9 Inborn error* -
- #8 Metabolism, inborn errors -
- #7 #1 OR #2 OR #3 OR #6 -
- #6 #4 AND #5 -
- #5 Infant, newborn -
- #4 mass screening -
- #3 Newborn* screen* -
- #2 Neonat* screen* -
- #1 Neonatal screening -

- **EMBASE (ovid)**

1. exp newborn screening/
2. (neonat* adj2 screen*).af.
3. (newborn adj2 screen).af.
4. exp mass screening/
5. exp newborn/
6. 4 and 5
7. 1 or 2 or 3 or 6
8. exp inborn-error-of-metabolism/
9. (inborn adj2 error adj2 metabolism).af.
10. 8 or 9
11. 7 and 10

12. exp mass spectrometry/
13. (mass adj2 spect*).af.
14. (ms adj2 spect*).af.
15. (tandem adj2 mass).af.
16. 12 or 13 or 14 or 15
17. 11 and 16
18. Letter* OR Conference* OR Congress* OR Editorial* OR Note*
OR Meeting* OR Proceeding*
19. 17 not 18
20. limit 19 to yr="2006 - 2012"

- **Web of science (Web of Knowledge)**

- #12 #10 AND #7 Refined by: [excluding] Document Types=(
PROCEEDINGS PAPER OR MEETING ABSTRACT
OR LETTER OR EDITORIAL MATERIAL)
Timespan=2006-01-01 - 2012-09-14 121
- #11 #10 AND #7
- #10 #8 AND #9
- #9 TS=spect*
- #8 TS=(mass OR ms or tandem)
- #7 #6 AND #3
- #6 #5 AND #4
- #5 TS=metabolism
- #4 TS=(inborn error*)
- #3 #2 AND #1
- #2 TS=screen*
- #1 TS=(neonat* OR newborn*)

- **IME (Índice Médico Español)**

- #1. ‘cribado neonatal’ OR ‘screening neonatal’, AC gt “2006” 8

Informes de evaluación de las agencias de tecnologías sanitarias

- **INAHTA**

Newborn OR neonatal OR inborn AND screening

2. Búsquedas específicas: acidemia glutárica tipo I

Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas

- **HTA, DARE, NHS EED (CRD databases) (3 ref.)**

#1. ((epidemiology) OR (morbidity) OR (mortality) OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR (epidemiolog*) OR (genetic heterogeneity) OR (incidence) OR (prevalence)) AND ((glutaryl coa) OR (glutaricaciduria) OR (ga 1) OR (glutaric aciduria) OR (glutaric acidemia) OR (glutaric acidaemia))

- **Cochrane Library (47 ref)**

#1. ((epidemiology) OR (morbidity) OR (mortality) OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR (epidemiolog*) OR (genetic heterogeneity) OR (incidence) OR (prevalence)) AND ((glutaryl coa) OR (glutaricaciduria) OR (ga 1) OR (glutaric aciduria) OR (glutaric acidemia) OR (glutaric acidaemia))

- **Biblioteca Cochrane Plus (0 ref)**

#1. ((epidemiology) OR (morbidity) OR (mortality) OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR (epidemiolog*) OR (genetic heterogeneity) OR (incidence) OR (prevalence)) AND ((glutaryl coa) OR (glutaricaciduria) OR (ga 1) OR (glutaric aciduria) OR (glutaric acidemia) OR (glutaric acidaemia))

Bases de datos generales,

- **Medline (PubMed) 107 ref. Embase (Ovid) 2 ref.**

#1. glutaryl coa

#2. glutaricaciduria

#3. gcdh

#4. ga 1

#5. glutaric aciduria

#6. glutaric acidemia

#7. glutaric acidaemia

#8. #1 OR #2 OR #3 ORO #4 OR #5 OR #6 OR #7

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

10. #8 AND #9

- **Web of Science (WoK) 0 ref.**

#1. Topic=(glutaryl coa OR glutaricaciduria OR gcdh OR ga 1 OR glutaric aciduria OR glutaric acidaemia OR glutaric acidaemia) OR Title(glutaryl coa OR glutaricaciduria OR gcdh OR ga 1 OR glutaric aciduria OR glutaric acidaemia OR glutaric acidaemia)

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

#1 AND #2

- **Scopus(Elsevier) 3 ref.**

#1. TITLE-ABS-KEY(glutaryl coa OR glutaricaciduria OR gcdh OR ga 1 OR glutaric aciduria OR glutaric acidaemia OR glutaric acidaemia) OR TITLE(glutaryl coa OR glutaricaciduria OR gcdh OR ga 1 OR glutaric aciduria OR glutaric acidaemia OR glutaric acidaemia)

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

#1 AND #2

3. Búsquedas específicas: acidemia isovalérica

Bases de datos especializadas en Revisiones Sistemáticas

- **HTA, DARE, NHS EED (CRD databases) (0 ref)**

1. isovaleric acidaemia

2. isovaleric acidemia

3. isovaleric aciduria

4. ivd deficien*

5. isovaleric acid AND dehydrogenase

deficien*

6. isovaleryl AND dehydrogenase deficien*

7. isovalericacidemia

8. isovalericacidaemia

9. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7

OR #8

10. epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis)
OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history)
OR epidemiolog* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence

11. #9 AND #10

- **Cochrane Library (0 ref)**

1. isovaleric acidaemia

2. isovaleric acidemia

3. isovaleric aciduria

4. ivd deficien*

5. isovaleric acid AND dehydrogenase

deficien*

6. isovaleryl AND dehydrogenase deficien*

7. isovalericacidemia

8. isovalericacidaemia

9. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8

10. epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis)
OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history)
OR epidemiolog* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence

11. #9 AND #10

- **Biblioteca Cochrane Plus (0 ref)**

1. isovaleric acidaemia

2. isovaleric acidemia
3. isovaleric aciduria
4. ivd deficien*
5. isovaleric acid AND dehydrogenase deficien*
6. isovaleryl AND dehydrogenase deficien*
7. isovalericacidemia
8. isovalericacidaemia
9. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10. epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence
11. #9 AND #10

Bases de Datos Generales

- **Medline (PubMed) 10 ref, Embase (Ovid) (1 ref)**

1. isovaleric acidaemia
2. isovaleric acidemia
3. isovaleric aciduria
4. ivd deficien*
5. isovaleric acid AND dehydrogenase deficien*
6. isovaleryl AND dehydrogenase deficien*
7. isovalericacidemia
8. isovalericacidaemia
9. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10. epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence
11. #9 AND #10

- **Web of Science (WoK) (61 ref)**

#1. Topic=(isovaleric acidaemia OR isovaleric acidemia OR isovaleric aciduria OR ivd deficien* OR (isovaleric acid AND dehydrogenase deficien*) OR (isovaleryl AND dehydrogenase deficien*) OR isovalericacidemia OR isovalericacidaemia) OR Title=(isovaleric acidaemia OR isovaleric acidemia OR isovaleric aciduria OR ivd deficien* OR (isovaleric acid AND dehydrogenase deficien*) OR (isovaleryl AND dehydrogenase deficien*) OR isovalericacidemia OR isovalericacidaemia)

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

#3. #1 AND #2

- **Scopus (Elsevier) (12 ref.)**

#1. (TITLE-ABS-KEY(isovaleric acidaemia OR isovaleric acidemia OR isovaleric aciduria OR ivd deficien* OR (isovaleric acid AND dehydrogenase deficien*) OR (isovaleryl AND dehydrogenase deficien*) OR isovalericacidemia OR isovalericacidaemia)) AND (TITLE-ABS-KEY(epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence)

4. Búsquedas específicas: Ichadd

Bases de datos especializadas en Revisiones Sistemáticas

- **HTA, DARE, NHS EED (CRD databases) (1 ref.)**

1. trifunctional protein deficien*
2. 3-hydroxyacyl coa dehydrogenase
3. multienzyme complexes
4. long chain AND dehydrogenase deficien*
5. Ichad

6. hadh deficien*

7. hydroxyacyl AND dehydrogenase

8. long chain

9. #7 AND #8

10. hydroxydicarboxlicaciduria

11. hydroxydicarboxlic aciduria

12. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #9

OR #10 OR #11

13. epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis)
OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history)
OR epidemiolog* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence

14. #12 AND #13

• **Cochrane Library (1 ref.)**

1. trifunctional protein deficien*

2. 3-hydroxyacyl coa dehydrogenase

3. multienzyme complexes

4. long chain AND dehydrogenase deficien*

5. lchad

6. hadh deficien*

7. hydroxyacyl AND dehydrogenase

8. long chain

9. #7 AND #8

10. hydroxydicarboxlicaciduria

11. hydroxydicarboxlic aciduria

12. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #9

OR #10 OR #11

13. epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis)
OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history)
OR epidemiolog* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence

14. #12 AND #13

- **Biblioteca Cochrane Plus (0 ref)**

1. trifunctional protein deficien*
2. 3-hydroxyacyl coa dehydrogenase
3. multienzyme complexes
4. long chain AND dehydrogenase deficien*
5. lchad
6. hadh deficien*
7. hydroxyacyl AND dehydrogenase
8. long chain
9. #7 AND #8
10. hydroxydicarboxylicaciduria
11. hydroxydicarboxylic aciduria
12. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #9
OR #10 OR #11
13. epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis)
OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history)
OR epidemiolog* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence
14. #12 AND #13

Bases de Datos Generales

- **Medline (PubMed) 139 ref, Embase (Ovid) (9 ref)**

1. trifunctional protein deficien*
2. 3-hydroxyacyl coa dehydrogenase
3. multienzyme complexes
4. long chain AND dehydrogenase deficien*
5. lchad
6. hadh deficien*
7. hydroxyacyl AND dehydrogenase
8. long chain
9. #7 AND #8

10. hydroxydicarboxlicaciduria

11. hydroxydicarboxlic aciduria

12. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #9

OR #10 OR #11

13. epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis)
OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history)
OR epidemiolog* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence

14. #12 AND #13

• **Web of Science (WoK) 48 ref.**

#1. TS=((trifunctional protein deficien*) OR (3-hydroxyacyl coa dehydrogenase)
OR (multienzyme complexes) OR ((long chain) AND (dehydrogenase
deficien*)) OR lchad OR (hadh deficien*) OR hydroxydicarboxlicaciduria OR
(hydroxydicarboxlic aciduria)) OR TS=((trifunctional protein deficien*) OR
(3-hydroxyacyl coa dehydrogenase) OR (multienzyme complexes) OR ((long chain)
AND (dehydrogenase deficien*)) OR lchad OR (hadh deficien*) OR ((hydroxyacyl
AND dehydrogenase) AND (long chain)) OR hydroxydicarboxlicaciduria OR
(hydroxydicarboxlic aciduria)) OR TI=((hydroxyacyl AND dehydrogenase) AND
(long chain)) OR TI=((hydroxyacyl AND dehydrogenase) AND (long chain))

#2. TI=(epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analy-
sis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history)
OR epidemiolog* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence) OR
TS=(epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease
susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog*
OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence)

#3. #1 AND #2

• **Scopus (Elsevier) 123 ref.**

1.(((TITLE-ABS-KEY((trifunctional protein deficien*) OR (3-hy-
droxyacyl coa dehydrogenase) OR (multienzyme complexes) OR ((long
chain) AND (dehydrogenase deficien*)) OR lchad OR (hadh deficien*) OR
hydroxydicarboxlicaciduria OR (hydroxydicarboxlic aciduria))) OR (TIT-
LE-ABS-KEY(((hydroxyacyl AND dehydrogenase) AND (long chain))
OR hydroxydicarboxlicaciduria OR (hydroxydicarboxlic aciduria)))) AND
(TITLE-ABS-KEY(epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survi-
val analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (na-
tural history) OR epidemiolog* OR (genetic heterogeneity) OR incidence
OR prevalence)

5. Búsquedas específicas: homocistinuria

Bases de datos especializadas en Revisiones Sistemáticas

- **HTA, DARE, NHS EED (CRD databases) (2 ref.)**
 - #1. homocistinuria OR hypermethioninaemia OR hypermethioninemia OR ((cystathionine OR cbs) AND deficien*)
 - #2. epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence
 - #3. #1 AND #2
- **Cochrane Library (0 ref.)**
 - #1. ((epidemiology) OR (morbidity) OR (mortality) OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR (epidemiolog*) OR (genetic heterogeneity) OR (incidence) OR (prevalence)) AND (homocistinuria OR hypermethioninaemia OR hypermethioninemia OR ((cystathionine OR cbs) AND deficien*))
- **Biblioteca Cochrane Plus (0 ref.)**
 - #1. ((epidemiology) OR (morbidity) OR (mortality) OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR (epidemiolog*) OR (genetic heterogeneity) OR (incidence) OR (prevalence))

Bases de Datos Generales

- **Medline (PubMed) 65 ref., Embase (Ovid) (2 ref.)**
 - #1. homocistinuria OR hypermethioninaemia OR hypermethioninemia OR ((cystathionine OR cbs) AND deficien*)
 - #2. epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence
 - #3. #1 AND #2

- **Web of Science (WoK) 105 ref.**

#1. Topic=(homocystinuria OR hypermethioninaemia OR hypermethioninemia) OR Topic=((cystathionine OR cbs) AND deficien*) OR Title=(homocystinuria OR hypermethioninaemia OR hypermethioninemia) OR Title=((cystathionine OR cbs) AND deficien*)

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

#3. #1 AND #2

- **Scopus (Elsevier) 153 ref.**

1. ((TITLE-ABS-KEY(homocystinuria OR hypermethioninaemia OR hypermethioninemia OR ((cystathionine OR cbs) AND deficien*)) AND SUBJAREA(mult OR agri OR bioc OR immu OR neur OR phar OR mult OR medi OR nurs OR vete OR dent OR heal OR mult OR ceng OR CHEM OR comp OR eart OR ener OR engi OR envi OR mate OR math OR phys) AND PUBYEAR > 2008) AND (TITLE-ABS-KEY(epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence)

6. Búsquedas específicas: jarabe de arce (MSUD)

Bases de datos especializadas en Revisiones Sistemáticas

- **HTA, DARE, NHS EED (CRD databases) (2 ref.)**

#1. (maple syrup urine disease) OR msud OR (branched chain ketoaciduria) OR (keto acid decarboxylase deficien*)

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

#3. #1 AND #2

- **Cochrane Library (0 ref.)**

#1. (maple syrup urine disease) OR msud OR (branched chain ketoaciduria) OR (keto acid decarboxylase deficien*)

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

#3. #1 AND #2

- **Biblioteca Cochrane Plus (0 ref.)**

#1. (maple syrup urine disease) OR msud OR (branched chain ketoaciduria) OR (keto acid decarboxylase deficien*)

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

#3. #1 AND #2

Bases de Datos Generales

- **Medline (PubMed) 18 ref., Embase (OVID) (0 ref.)**

#1. (maple syrup urine disease) OR msud OR (branched chain ketoaciduria) OR (keto acid decarboxylase deficien*)

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

#3. #1 AND #2

- **Web of Science (WoK) 22 ref.**

#1. Topic=((maple syrup urine disease) OR msud OR (branched chain ketoaciduria) OR (keto acid decarboxylase deficien*)) OR Title=((maple syrup urine disease) OR msud OR (branched chain ketoaciduria) OR (keto acid decarboxylase deficien*))

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

OR prevalence) OR Title=(epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence)

#3. #1 AND #2

- **Scopus (Elsevier) 55 ref.**

#1. (TITLE-ABS-KEY((maple syrup urine disease) OR msud OR (branched chain ketoaciduria) OR (keto acid decarboxylase deficien*)) AND SUBJAREA(mult OR agri OR bioc OR immu OR neur OR phar OR mult OR medi OR nurs OR vete OR dent OR heal OR mult OR ceng OR CHEM OR comp OR eart OR ener OR engi OR envi OR mate OR math OR phys) AND (TITLE-ABS-KEY(epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence).

Anexo 5. Niveles de evidencia de los estudios

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

Fuente: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (13)*.

Anexo 6. Tablas de evidencia

ESTUDIO	RESULTADOS	RESULTADOS																																				
<p>Cita: Schulze et al. (2003), (79)</p> <p>Lugar: Baden-Württemberg (Alemania).</p> <p>Técnica: MS/MS.</p> <p>Toma de muestra: 3^o-7^o día (mediana 5 días). En los RN prematuros se repitió el test a los 14 días de vida.</p> <p>Patologías cribadas: 26 (incluye MSUD, GA-I, LCHADD, IVA y Homoc.).</p> <p>Cohorte: 250 000 recién nacidos cribados desde abril de 1988 a septiembre de 2001.</p> <p>Si en la muestra uno o más parámetros estaban alterados, se repitió el análisis (13,8% del total).</p> <p>Análisis confirmatorios: MSUD: Aas plasmáticos y presencia de alosolucina; actividad enzimática en fibroblastos; Forma clásica: Leu 500-5000 µM, actividad de BCKDH <2%; Formas variantes: Leu 50-4000 µM, actividad de BCKDH 2-40% GA-I: actividad enzimática en fibroblastos; ácido glútarico y 3-hidroxi-glútarico en orina. LCHADD: actividad enzimática en fibroblastos/linfoцитos. Homocistinuria: actividad enzimática en fibroblastos; análisis mutacional; homocisteína plasmática total >20 µM. IVA: actividad enzimática en fibroblastos; ácido 3-hidroxi-isovalérico e isovalerilglutina en orina.</p>	<p>Puntos de corte: MSUD: Leu (Ile) >490 µM/I; Val >390 µM/I GA-I: Glut > 0,14 µM/I LCHADD: C14OH >0,12 µM/I y/o C16:1OH >0,20 µM/I; C18:1OH >0,12 µM/I; C18OH >0,11 µM/I IVA: C5 > 2 µM/I o C5/C2 > 0,06</p> <p>Homocistinuria: Met > 65 µM/I o Met/PhE >3 o Met/Leu >1</p> <p>Resultados: Se detectaron 106 casos de ECM. Incidenia global para todas las metabolopatías cribadas: 1:2 400 (1:2900-1:2000).</p> <p>Aminoácidurias: 65 RN; prevalencia: 1:3800 (IC 95%: 1:5100-1:3100) Trastornos de ácidos grasos: 24 RN; prevalencia: 1:10 400 (IC 95%: 1:17 400-1:7400) Acidurias orgánicas: 17 RN; prevalencia 1:14 700 (IC 95%: 1:28 000-1:10 000).</p> <p>Resultados globales: 56 VP (formas clásicas), 50 VP (variantes), prevalencia 1:4500 (1:2400 con variantes), 825 FP (especificidad 99,67%), 4 FN (sensibilidad 96,36%), VPP 11,31%.</p> <p>Además, hubo 26 RN considerados positivos en el cribado y confirmado el resultado en la rellamada en los que el diagnóstico se considero cuestionable debido a ser difícil de establecer o a que el paciente se perdió en el seguimiento.</p>	<p>Período de seguimiento: 13,5 meses (0,1-38 meses).</p> <p>De los 106 casos de ECM, 97 (92%) se encontraron asintomáticos: 63 de 65 (97%) con aminoácidurias, 22 de 24 (92%) con trastornos de ácidos grasos y 12 de 17 (71%) con acidurias orgánicas.</p> <p>Seis RN tenían síntomas de diferente gravedad a pesar de un adecuado tratamiento, entre ellas, 1 MSUD y 2 GA-I.</p> <p>Los autores definen beneficio como la prevención de morbilidad en niños con trastornos confirmados que necesitan tratamiento, no hayan sido diagnosticados antes del cribado y permanezcan asintomáticos durante el seguimiento, con desarrollo psicomotor normal, no incapacidades graves y no crisis metabólicas.</p> <p>70 de los 106 RN diagnosticados necesitaron tratamiento y los 36 restantes presentaban trastornos leves en los que la necesidad de tratamiento no estaba establecida.</p> <p>Nueve RN comenzaron con síntomas antes de disponer de los resultados del cribado; en seis se hizo el diagnóstico antes de los resultados y en 3, con el cribado. Por lo tanto, la eficiencia diagnóstica del MS/MS fue del 94%.</p> <p>Sesenta y uno de los 106 pacientes (58%) diagnosticados a través del cribado necesitaron tratamiento y permanecieron asintomáticos durante el periodo de seguimiento, por lo que se asume que 1:4100 se beneficiaron del cribado.</p> <p>Casos confirmados: 1 MSUD (FC), 1 MSUD (variante), 3 GA-I, y 4 IVA. Síntomas antes del resultado del cribado: 1 MSUD (FC), 1 LCHADD. Diagnóstico antes del resultado del cribado: 1 MSUD (FC), 1 LCHADD. Edad al inicio del tratamiento: 1 MSUD (FC), 10 d., 1 MSUD (variante), 8 d., 3 GA-I, 18/2/10/12 d. y 4 IVA, 10/7/11/11.</p> <p>Costes: Teniendo en cuenta un coste de 7,5 \$ por test con MS/MS (del año 2003) y el beneficio de 1:4100 RN cribados, el coste de detección de un afectado sería de 30750 \$.</p>																																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Umbral detección µmol/l</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100.000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MSUD</td> <td></td> <td>2</td> <td>1125/000</td> <td>0,8</td> </tr> <tr> <td>HCY</td> <td>Met >65; Met/PhE >3; Leu(Ile) >1</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>GA-I</td> <td>C5DC >0,14; C5DC/C8 >1,8; C5DC/C16 <0,06</td> <td>3</td> <td>183/300</td> <td>1,2</td> </tr> <tr> <td>IVA</td> <td>C5 >2; C5/C2 >0,06</td> <td>4</td> <td>82/500</td> <td>1,6</td> </tr> <tr> <td>LCHADD</td> <td>C14OH >0,12 y/o C16:1OH >0,22; C18OH >0,11</td> <td>1</td> <td>11/250000</td> <td>0,4</td> </tr> </tbody> </table>	ECM	Umbral detección µmol/l	Número de casos	Tasa de detección	Por 100.000 RN	MSUD		2	1125/000	0,8	HCY	Met >65; Met/PhE >3; Leu(Ile) >1	0	-	-	GA-I	C5DC >0,14; C5DC/C8 >1,8; C5DC/C16 <0,06	3	183/300	1,2	IVA	C5 >2; C5/C2 >0,06	4	82/500	1,6	LCHADD	C14OH >0,12 y/o C16:1OH >0,22; C18OH >0,11	1	11/250000	0,4							
ECM	Umbral detección µmol/l	Número de casos	Tasa de detección	Por 100.000 RN																																		
MSUD		2	1125/000	0,8																																		
HCY	Met >65; Met/PhE >3; Leu(Ile) >1	0	-	-																																		
GA-I	C5DC >0,14; C5DC/C8 >1,8; C5DC/C16 <0,06	3	183/300	1,2																																		
IVA	C5 >2; C5/C2 >0,06	4	82/500	1,6																																		
LCHADD	C14OH >0,12 y/o C16:1OH >0,22; C18OH >0,11	1	11/250000	0,4																																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VP</th> <th>FP (Esp.)</th> <th>FN (Sens.)</th> <th>VPP</th> <th>Prevalencia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MSUD</td> <td>2</td> <td>Clásica 1: 23 Variante: 1</td> <td>99,99% 0</td> <td>100% 0</td> <td>1125/000</td> </tr> <tr> <td>GA-I</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>99,98% 0</td> <td>4,84% 0</td> <td>183/300</td> </tr> <tr> <td>LCHADD</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>100% 0</td> <td>9,09% 0</td> <td>1250/000</td> </tr> <tr> <td>IVA</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>99,99% 0</td> <td>10,81% 0</td> <td>182/500</td> </tr> <tr> <td>Homocistinuria</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	ECM	VP	FP (Esp.)	FN (Sens.)	VPP	Prevalencia	MSUD	2	Clásica 1: 23 Variante: 1	99,99% 0	100% 0	1125/000	GA-I	3	0	99,98% 0	4,84% 0	183/300	LCHADD	1	0	100% 0	9,09% 0	1250/000	IVA	4	0	99,99% 0	10,81% 0	182/500	Homocistinuria	0	0	0	0	0	
ECM	VP	FP (Esp.)	FN (Sens.)	VPP	Prevalencia																																	
MSUD	2	Clásica 1: 23 Variante: 1	99,99% 0	100% 0	1125/000																																	
GA-I	3	0	99,98% 0	4,84% 0	183/300																																	
LCHADD	1	0	100% 0	9,09% 0	1250/000																																	
IVA	4	0	99,99% 0	10,81% 0	182/500																																	
Homocistinuria	0	0	0	0	0																																	

ESTUDIO

Cita:
Comeau et al. (2004). (78)

Lugar:
EE.UU.

Objetivo:
Describir el New England Newborn Screening Program (NENSP)

Técnica:
MS/MS.

Toma de muestra:
>2500g de peso, nacidos en Massachusetts, Maine, New Hampshire, Rhode Island, o Vermont.

Patologías cribadas:
19

Cohorte:
15 Ene 1999 -31 Ene 2003
MSUD: 472 254
HCY: 472 255
IVA: 318 535

Clasificación de muestras:
Marcadamente positivas, enfermedades en las que el progreso es rápido, el niño tiene factores de riesgo

Borderline, enfermedad con bajo riesgo de progreso rápido

RESULTADOS

Puntos de corte:
No especificados.
Resultados fuera de rango:
Marcadamente positivos: pruebas diagnósticas
Borderline: Recoger nueva muestra

Casos detectados:
PPV general = 7,7 %

Lugar	Periodo Estado	Edad de cribado	ECM	Umbral detección μmol/l	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100.000 FN
Estados Unidos (Massachusetts)	1999-2003 (nuevas)	Almacén 2500g de peso	MSUD	Leu/373 Leu/Phe 5	2	472 254	1,236 127	0,42
			HCY	Met/67 Met/Phe 1	1	472 255	1,472 255	0,21
			GA-I	CSDC 0,21	0	318 535	-	-
			IVA	C5 1,2	2	318 535	1,190 788	0,63
			LCHADD	C16/C16/C16 0,1	1	318 535	1,318 535	0,31

ECM	Población cribada	FN	VP	FP	%FP	Sens.	Esp.	MPP	MPN
MSUD	472 255	-	2	-	177	0,0375	-	1,12	-

ESTUDIO

Cita: Lindner et al. (2004), (126)

Lugar: Alemania y Canadá.
Laboratorio y técnica: ESI-MS/MS

Test diagnósticos: ácidos orgánicos en orina (stable-isotope dilution assay), análisis de enzima y/o mutación

Toma de muestra: No descrita.

Patologías cribadas: GA-I.

Cohorte: 605 000 Rn.

Periodo: 1998-2004

Clasificación de muestras: Canadá: Los descendientes de Oji-Cree son bajos-excretores. Sus muestras se marcan con una etiqueta que indica "riesgo de deficiencia de GCDH" y se les realiza un análisis complementario de DNA (PCR).

Si son homocigóticos para IVS+5g>t se recoge nueva muestra de sangre, si es positivo: evaluación clínica, repetición test DNA, perfil de acilcarnitinas, ácidos orgánicos en orina.

Desde Jun 2003 2200RN fueron cribados y 7 resultaron positivos. Hasta el momento no se identificaron FN o FP con este método basado en el análisis de DNA.

Canadá: detectaron 2 Oji-Cree falsos negativos.

RESULTADOS

Resultados fuera de rango:

Se repite el análisis y si la diferencia es >30%, se recoge una 3ª muestra, si es positiva se avisa al médico y familia. Usualmente, antes de la 3ª muestra se administraba L-carnitina (carnitina libre 148µmol/l; 183 µmol/l)

Tasa de rellamada: 0.034% (206)

Evaluaron los últimos 30 falsos positivos y vieron que aunque C5DC estaba elevado los otros ratios no. En los verdaderos positivos y en 1 bajo excretor sí estaban claramente elevados

Administración de L-carnitina no aumentó C5DC o ratios en su cohorte

Indican que no hay datos o soporte racional que indique que una carga de carnitinas antes y después de la cuantificación aumente la sensibilidad. Sólo en pacientes con déficit grave de carnitina libre.

Los pacientes Oji-Cree detectados con DNA a pesar del tto (restricción de proteínas, suplemento de carnitina, riboflavina y tto emergencia en las crisis) presentaron resultados pobres

Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	Umbral detección µmol/l	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100,000 RN
Alemania (Baden-Württemberg)	1999-2004	-	C5DC 0,21	6	605 000	1:100 853	0,99

VNI	VP	RN	FP	%FP	Swis.	Esp.	VPP	VPN
604 788	6	0	206	0,0340	100	99,97	2,83	100

ESTUDIO

Cita: Sander et al. (2005). (177)
 Lugar: Alemania
 Laboratorio y técnica: Usaron 3 tipos distintos de MS/MS (TMS quatro LC, Micromass, Manchester y Great Britain)
 Test diagnósticos:
 -
 Toma de muestra: 1ª semana de vida
 Recomendado 36-72h
 97,5% recogidas antes del 5º día
 Patologías citadas: LCHADD y otras alteraciones del transporte y oxidación de ácidos grasos mitocondriales
 Cohorte: 1,2 millones de muestras
 Clasificación de muestras: No lo indica

RESULTADOS

Concentración de biomarcadores: El percentil 99 de concentración de acilcarnitinas no cambió con la edad durante las primeras semanas de vida.
 Resultados fuera de rango:
 Confirmación: repetición de la prueba. Actividad enzimática en fibroblastos, análisis de mutaciones.

Lugar	Precoo Estudio	Edad de crizado	Umbral detección µmol/l	Numero de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100.000 RN
Alemania	1999-2005	36-72h (97,5% <= 5 días)	CC<12>:36; C11:40H<0,2>; C116OH ><0,08 C18:1CH<0,06	11*	1.200.000	1:109 (98)	0,92

*7 casos de déficit de LCHADD, dos de déficit de LKAT y dos de déficit global de MTP.

VI	VP	RN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VFP	VPN
1.199.979	11	0	10	0,008	100	99,99	56,4	100

SEGUIMIENTO: 64 meses
 Se detectaron 11 casos: 7 LCHADD aislada, 2 deficiencia completa de MTP y 2 deficiencias de LKAT aisladas; 10 alemanes y 1 turco
 7 nacieron por cesárea, 1 prematuro; 3 madres tuvieron S. HELLP; 3 familias declararon tener algún caso muerte prematura de hermanos

CLINICALCHADD:

Paciente 1. 1528 G>C único que no ha presentado síntomas. 3 años: desarrollo N
 Paciente 2. 1528 G>C Hipoglucemia primeros días de vida. 5 años: desarrollo N
 Paciente 3. 1528 G>C No descompensaciones metab. Cardiomiopatía tratada con éxito. 48 meses: desarrollo N
 Paciente 4. 1528 G>C Hipoglucemia primeros días de vida. 1º año hipertrofia cardíaca leve. Con 13 meses GEA+rabdomiolisis. Episodios recurrentes rabdomiolisis hasta que le pusieron gastrostomía con 21 meses (alimentación nocturna)
 Paciente 5. LCHADD. Mutación no identificada. Tubo de alimentación a los 11 meses. Desarrollo normal (estatura y peso dentro del rango de normalidad más bajo). No crisis durante neumonía ni ITU pero sí con GEA+rabdomiolisis con 14 meses. 48 meses: Leve retraso motor. No cardiopatía.
 Paciente 6. 1528 G>C asfíxia al nacer tratada con VM. Alteración de CK, CK-MB, AST u ALT. Cardiopatía 6º día de vida. Tío con dieta. 24 meses: no síntomas.
 Paciente 7. LCHADD. Mutac. No identif. 17 meses: dieta estricta. Sin novedades.
 Paciente 8. LKATD 185G>A, 1202T>G. Crisis el 1º día de vida. En la 7ª semana infección respiratoria y muerte.
 Paciente 9. LKATD Mutac. No identif. Asintomático primeros 6 días. Crisis y muerte al 8º día debido a miocardiopatía.
 Paciente 10. MTPD, 185G>A. Hipoglucemia de difícil control. Los cuatros meses siguientes estable. Dieta. 5º mes infección respiratoria +rabdomiolisis. Después 3 meses con muy pocos problemas, desarrollo crisis repetitiva y falleció (13m).
 Paciente 11. MTPD, 181G>T. Diagnóstico prenatal. Murió al 8º día a pesar de iniciar tratamiento el 1er día.

ESTUDIO

Cita:
Feuchtbaur et al. (2006), (75)
Lugar:
US, California
Laboratorio y técnica:
MS/MS
API 3000 systems (Applied Biosystems, Foster City CA)
2 MS2 2000 systems (PerkinElmer Life Sciences, Shelton, CT) operado en el modo ion positivo
Toma de muestra:
No descrita.

Patologías cribadas:
Más de 30
Ningún hospital ofreció el cribado con MS/MS al 100% de los RN y el 20% (n= 63) no se lo ofreció a ninguno.
El mayor grupo de hospitales (n= 92; 31% del total) ofreció el cribado con MS/MS al 50%-74% de los RN; 68 hospitales (23%) ofrecieron el cribado a >75% de RN.

Cohorte:
353 894 RN. Ene 2002-Jun 2003
Clasificación de muestras:
Positivas:
Clínicamente significativas
Clínicamente No significativas

RESULTADOS

Evaluaron 10 000 muestras anónimas para establecer los puntos de corte de 24 acilcarnitinas y 14 aminoácidos.
- Reevaluaron los puntos de corte después de 3 meses cuando ya habían testado 40 000 muestras. Se eliminó el límite para VALINA.
- Reevaluaron en Mayo 2002 tras 60 000: elevaron niveles de acilcarnitina, isovalericarnitina y bajaron los niveles de mistilcarnitina, hidroxipalmitoilcarnitina y hidroxisteartoilcarnitina. También realizaron pruebas con muestras de casos conocidos
2 Falsos negativos (1 LCHADD y 1 MSUD) con el 1º punto de corte que se hubiesen detectado con el segundo Resultados fuera de rango:
Si es positivo lo valoraba un químico clínico para saber si era clínicamente significativo o no. Si lo era se refería para realizar pruebas de confirmación.

Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección (µmol/l)	Número de casos	Probación cribada	Tasa de detección	Tasa por 100,000 RN
Estados Unidos (California)	1999-2003	-	MSUD	Lactina 300 Leu/Albs=1,75	2	353 894	176 947	0,57
			GA-I	-	1	353 894	353 894	0,28
			IVA	-	0	353 894	-	-
			LCHADD	-	1	353 894	1 353 894	0,28

ECM	VN	VP	RN	FP	%FP	Seme.	Esp.	VPP	VPN
MSUD	353 893	1	1	39	0,0110	50	99,98	2,5	99,99
GA-I	353 889	1	1	4	0,0011	100	99,99	20	100
LCHADD	-	0	0	-	-	0	-	-	-

ESTUDIO

Cita: Frazier et al. (2006). (39)
 Lugar: EE.UU.
 Laboratorio y técnica: Micromass Ltd. (Manchester, UK) Waters Corp Quattro LC tandem mass spectrometer.
 Masslynx software
 Método Millington modificado
 Test diagnósticos: Aminopropilatos: repetir screening y análisis de aminoácidos en plasma. Para HCY además: Homocisteína total
 Acidemias orgánicas: repetir screening, ácidos orgánicos en orina y perfil de acilcarnitinas en plasma.
 FAOD: ácidos orgánicos en orina y perfil de acilcarnitinas en plasma.
 Toma de muestra: >24h (Media 39h)
 Patologías cribadas: Tabla 1
 Cohorte: Jul 1997 - Jul 2005
 944 078 RN
 Clasificación de muestras:
 - Borderline
 - Positivos
 En GA-I solo hay positivos (punto de corte único)

RESULTADOS

Lugar	Periodo Estudio	Edad del cribado	ECM	Umbral detección μmol/l	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100,000 RN
Estados Unidos del Norte	1997-2005	>24h (media 39h)	MSUD	Leu² > 460 Met > 275	1	944 078	1/940 078	0,11
			HCY	Borderline: Met > 106 Diagnóstico: Met > 300	2	944 078	1/472 039	0,21
			GA-I	CDDC > 0,38	5	944 078	11/188 816	0,53
			IVA	CS > 1,16	7	944 078	11/324 869	0,74
			LO-HADD	C16-OH > 0,15 C18:1-OH > 0,14	3	944 078	1/314 692	0,32

Hubo dos casos de MSUD identificados, uno con el programa de cribado y otro con MSUD intermitente, identificado mediante clínica. Los dos casos de homocistinuria identificados sintomáticamente entre 1985 y 1997 tenían más de 5 años de edad en el momento del diagnóstico. Hubo también dos casos de homocistinuria presintomática identificados con el cribado. Sin embargo, es posible que las concentraciones de metionina en las primeras 48 horas de vida no se eleven lo suficiente para detectar todos los RN con homocistinuria.

Resultados fuera de rango:

Borderline: Se repite el análisis a partir de la misma muestra

Positivo: se realizan pruebas diagnósticas

Media de tiempo desde recogida de la muestra hasta resultado final: 7,7 días

0 RN entre los que 1º borderline y 2º normal.

Antes de los resultados de MS/MMS murieron 7 RN: 1 niño con IVA y otro con LO-HADD

3 niños murieron después del diagnóstico, ninguno con las 5 enfermedades que estudiamos

ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN
MSUD	239 414	0	1*	0	0,000	0	100	-	99,99
HCY	239 403	1	0	7	0,0029	100	99,99	125	100
GA-I	239 412	1	2†	0	0,000	38,3	99,99	100	99,99
IVA	239 413	1	0	1	100	99,99	50	100	100
LO-HADD	239 423	2	0	0	0	100	100	100	100

* Aunque Frazier et al. encontraron 1 falso negativo de MSUD intermitente entre 1997 y 2005, no especifican en qué año ocurrió.

FALSOS NEGATIVOS:

2 GA-I;

Paciente A: valores elevados de C5DCen la primera muestra y normales en la segunda

Paciente B: valores por debajo del cut-off en ese momento.

Se bajó el cut-off y se cambió el protocolo para que cualquier prueba que fuese inicialmente positiva fuese directamente referida para confirmación.

1 MSUD intermitente que se presentó con sintomatología a los 4 años. Durante la crisis los AAs ramificados y alioleucina están elevados, cuanto está bien por debajo de lo normal. Presentó leve-moderados síntomas en el momento del diagnóstico y se ha desarrollado con normalidad hasta el momento.

ESTUDIO

Cita:
Matern et al. (2007). (52)

Lugar:
Estados Unidos (Minnesota),
Clínica Mayo.

Técnica:
MS/MS

Toma de muestra:
No especificada.

Patologías cribadas:
Hiperplasia suprarrenal congénita, acidemia metilmalónica y homocistonuria, entre otras.

El objetivo del estudio fue introducir una segunda tira reactiva para disminuir el número de falsos positivos.

Cohorte:
260 936. De junio de 2004 a abril de 2007.

Análisis confirmatorios:
No descritos.

RESULTADOS

Puntos de corte:
Homocistonuria: Met>60; Hcy > 15

Resultados:

Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/l}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100,000 RN
Estados Unidos (Minnesota)	2004-2007	-	Hcy	Met > 60 Hcy > 15	1	260 936	1,220 936	0,38

Los marcadores para la identificación de los niños con homocistonuria, acidemias metilmalónica y acidemia propiónica en el cribado neonatal son la metionina (Met) para la homocistonuria y la propionilcarnitina (C3-acilcarnitina) para las acidemias metilmalónica y propiónica. Además, la metionina se reduce en pacientes con forma grave de déficit de metileno-tetrahidrofolato-reductasa, un raro error innato del metabolismo. La especificidad analítica de la metionina y de la C3-acilcarnitina es relativamente baja para estas enfermedades y puntos de corte conservadores dan por resultado un alto porcentaje de falsos positivos y de seguimientos innecesarios al tiempo que se reduce el riesgo de falsos negativos. Para hacer frente con mayor eficacia a esta cuestión, los autores desarrollaron un método de LC-MS/MS para la determinación de ácido metilmalónico y homocisteína en muestras de sangre seca. Redujeron el límite superior del punto de corte de la metionina (60 $\mu\text{mol/l}$) y de C3-acilcarnitina (5,25 mmol/l) e iniciaron el análisis de ácido metilmalónico y homocisteína en todas las muestras con valores fuera de estos límites (2,5% de las muestras). Solo 63 recién nacidos precisaron seguimiento y se identificaron 17 casos verdaderos positivos.

ESTUDIO

Cita: Hsieh et al. (2008), (130)
Lugar: Taiwan
Laboratorio y técnica: API 2000 LCM/MS (Applied Biosystems-Sciex)
Test diagnósticos: ácidos orgánicos en orina, análisis mutación del gen GDH, FMN, DNA leucocitos. (más detallado en Methods)
Toma de muestra: A los 3 días.
Patologías cribadas: Sólo GA-I
Cohorte: Ago 2001-Feb 2005 y Feb 2005-Ago 2006
357 307 RN

Una vez que el diagnóstico se ha confirmado, comienzan con una dieta libre de lisina y baja en triptófano, suplementada con vitaminas y carnitina (50 mg/kg/día)

RESULTADOS

Resultados fuera de rango:
Recogen nueva muestra a todo el que da positivo
Tasa global de rellamada: 0,01%
Con punto de corte 0,13
- 40 casos necesitaron nueva muestra
- 2 confirmados
- PPV = 5%
Con punto de corte 0,22
- 8 casos necesitaron nueva muestra
- 3 confirmados
- Tasa de rellamada = 0,01%
- PPV = 37,5%

Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	Umbral de detección $\mu\text{mol/l}$	Umbral de detección $\mu\text{mol/l}$	Numero de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100.000 RN
Taiwán	2001-2006	3 ^{er} día	C5Dc:0,22	C5Dc:0,22	5	357.307	1,71 461	1,40

ECM	Periodo	Umbral de detección $\mu\text{mol/l}$	VN	VP	FN	FP	%FP	Soms.	Esp.	YPP	VPN
GA-I	2001-2005	2001 - Feb 2005: C5Dc: 0,13	-	2	0	38	0,0106	-	-	5	100
	2005-2006	A partir de Feb 2005: C5Dc: 0,22	-	3	0	5	0,0014	-	-	37,5	100

Describe 2 casos de GA-I:

Paciente 1: Mujer. Macrocefalia al nacer. Al 18^o día circunferencia normal e hipotonía leve. En RMN, atrofia frontotemporal bilateral. 1^o año sin crisis y desarrollo normal salvo hipotonía leve. Buen control de dieta. A los 15 meses lesión en la cabeza. A los 3 años desarrollo mental normal pero continuaba en rehabilitación.
Paciente 2: Mujer. Al mes bajo peso, macrocefalia, leve hipotonía. En RMN, atrofia frontotemporal bilateral. A los 8 meses aumento de la intensidad de la señal en los ganglios basales y a los 28 sin cambios. Movimientos como convulsiones se observaron a los 10 meses. GDH mutación. Control dieta bueno. A los 30 meses buen desarrollo. No tuvo ninguna crisis franca, sin embargo presentó lesiones sutiles de los ganglios basales. Ataques distónicos confundidos con convulsiones febriles.

ESTUDIO

Cita:
Bhattacharya et al. (2009). (67)

Lugar:
New South Wales (Australia)

Técnica:
MS/MS

Toma de muestra:
48-72 horas de vida. No indican el manejo de los prematuros.

Patologías cribadas:
Diferentes patologías (incluye MSUD)

Cohorte:
1 000 000 recién nacidos cribados entre 1998-2008.

Análisis confirmatorios:
Los diagnósticos fueron confirmados al octavo día de vida en 5 pacientes y en el día 9 en el restante.

RESULTADOS

Resultados:
Disponibles al día siguiente de la recepción después del análisis durante la noche.
Cribado positivo: combinación de leucina, isoleucina y allo-isoleucina > 499 µmol/l

Casos detectados:

Se identificaron 6 casos de MSUD en RN nacidos entre la semana 33 y a término y con pesos entre 1750 g a 3650g. Dos niños con MSUD intermedia/intermitente no fueron identificados en el cribado.

Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	Umbral de detección	Número de casos	Población cribada	Prevalencia a nivel	Prevalencia por cada 100.000 RN
Australia	1998-2008	48-72h	Leu+Ile+Allo-Isoleucina > 499	6*	1 000 000	1:125 000	0,8

* Dos casos de MSUD intermedia/intermitente.

Población cribada	VI	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN
1 000 000	-	6	2*	-	-	75	-	-	-

* Dos casos de MSUD intermedia/intermitente.

La leucina plasmática confirmatoria en los recién nacidos identificados fue entre 2623 y 4358 mol/l (referencia <200). El tratamiento consistió en restricción de proteínas, suministro de líquidos intravenosos de elevada energía, hemofiltración veno-venosa continua y posterior tratamiento dietético estandarizado. El RN identificado en el día 9 de vida tuvo graves complicaciones neurológicas irreversibles. Los otros cinco pacientes necesitaron hemofiltración veno-venosa continua de 1 a 4 días y fueron dados de alta después de 11 a 28 días. En el momento de escribir el artículo, los pacientes tenían entre 8 meses y 10 años y eran neurológicamente normales. Todos fueron tratados con dieta muy baja en proteínas y con suplementos dietéticos nutricionalmente completos. Los pacientes tuvieron una media de dos hospitalizaciones por año por necesidad de fluidos intravenosos altamente energéticos por enfermedades intercurrentes y un paciente necesitó hemofiltración veno-venosa continua en una ocasión. En contraste, los pacientes diagnosticados de MSUD intermitente se identificaron a los 24 y 27 meses con niveles plasmáticos de leucina de 1078 y 1209 mol/l, respectivamente y los dos tienen deficiencia intelectual. Los niveles en el cribado fueron <330.

ESTUDIO

Cita:
Fingerhut et al. (2009) (68).
Lugar:
Alemania (Baviera).
Técnica:
MS/MS con ionización por electrospray.
Toma de muestra:
36-72 h.
Patologías cribadas:
MSUD
Cohorte:
Desde 1999, 1 600 000 RN

RESULTADOS**Marcadores del cribado**

En la MSUD son: elevación de Leu + Ile + alosioleucina (Xle), valina, Xle/Phe, Xle/alaniina, Valina/Phe y cociente Fisher [Fq; (Xle + Val)/(Phe + Tyr)], y disminución de alanina.

En el programa de cribado de Baviera, estos marcadores se dividieron en mayores (Xle, Xle/Phe, Xle/Ala) y menores (Val, Val/Phe, Ala y Fq). Una muestra es considerada sospechosa si presenta al menos dos criterios mayores y tres menores positivos.

Marcador	Media ± 4 desviaciones estándar	Rango mínimo-máximo
Xle	217	341-2,183
Xle/Phe	4,3	4,7-28,6
Xle/Ala	1,0	0,6-14,8
Val	250	285-830
Val/Phe	4,9	5,1-15,9
Ala	625	12-557
Fq	3,9	5,6-21,3

Casos detectados:

12 MSUD.
Tasa de rellamada: 0,002%
VPP: 36%.
FN=0

Confirmación de casos:

Análisis cuantitativo de aminoácidos, incluyendo la determinación de alosioleucina. En algunos casos se realizó una segunda tira.

En todos los falsos positivos, los niveles elevados de leucina total (Xle) fueron transitorios, sin que se detectase alosioleucina. Ninguno de los falsos positivos se pudo atribuir a una hidroxiprolina elevada.

ESTUDIO

Cita: Wicken et al. (2009), (54)
Lugar: Australia
Laboratorio y técnica: MS/MS
Excluyen Fenilcetonuria
Toma de muestra: 48-72h de vida.
Patologías cribadas: N° total? (incluye MSUD, HCY, GA-I, IVA y LOHADD)
Cohorte: 1994-1998: 1 017 800 no cribados
1998-2002: 533 400 no cribados
1998-2002: 461 500 cribados.

Clasificación de muestras:
No indica

RESULTADOS

Resultados fuera de rango:

No indica pruebas biogénicas adecuadas; análisis de enzimas y análisis genético molecular en muchos pero no todos los casos. El diagnóstico fue revisado por un equipo con experiencia en metabopatías.

Casos detectados:

	No cribados (1994-98)	No cribados (1998-2002)	Total no cribados	Cribados (1998-2002)
MSUD	3	1	4	3
HCY	1	1	2	2
GA-I	3	3	6	3
IVA	0	2	2	2
LOHADD	2	1	3	0

ECM	Lugar	Período	Edad de cribado	Umbral detección	Número de casos	Población cribada	Prevalencia al nacer	Prevalencia por 100 000 PN
MSUD	Australia	1998-2002	48-72h	Leu/le 500	3*	461 500	1:153 833	0,0106

*Dos casos de MSUD intermedia.

Población cribada	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VFP	VPN
461 500	-	1	2**	-	-	33,33	-	-	-

**Dos casos de MSUD intermedia.

Supervivencia: Pacientes con otra enfermedad distinta de MCADD

No cribados: 2 / 50 (42%) 1,35:100 000; Cribados: 2/28 (7%) 0,43:100 000; OR: 3,1 [95% CI:0,73-13,32]

Disca pacidad:

No cribados: 34 (2,2:100 000); Cribados: 13 (2,8:100 000)

Peso y talla: normales tanto para cribados como para no cribados; 82% total siguen dieta

Medicación: 43 (48%) no cribados y 24 cribados tomaban medicación regularmente

>1 hospitalización/año: 8 no cribados y 3 cribados (antes de 6 años)

Descripción de casos: No describe casos, describe en general.

Grupo 1: pacientes con sintomatología que fueron diagnosticados o fallecieron en los primeros 5 días del nacimiento (no se beneficiaron del cribado neonatal).

Grupo 2: pacientes asintomáticos o no, diagnosticados después del 5º día de vida de un trastorno significativo, los cuales se beneficiaron del cribado.

Grupo 3: pacientes con trastornos considerados benignos, que no obtendrían beneficio de un diagnóstico temprano.

La tasa de diagnóstico por cribado fue de 15,2:100 000 nacimientos el doble que por diagnóstico clínico (7,5:100 000).

Para los pacientes del grupo 1, la tasa diagnóstica del cribado fue 1,2 veces mayor que para los diagnosticados

clínicamente, representando los trastornos del ciclo de la urea y los de ácidos orgánicos el 72%. En el grupo 2, la

tasa diagnóstica por cribado fue 2,2 veces superior y en el grupo 3, >4 veces (aunque el número de casos fue muy pequeño).

ESTUDIO

Cita: Gan-Schereler et al. (2010), (98)
 Lugar: Qatar
 Laboratorio y técnica: MS/MS: Quattro tandem mass spectrometer (Waters) + Masslynx NT v3.5 software. HCY en sangre medido con LC/MS/MS
 Toma de muestra: 36-72h
 Patologías cribadas: Homocistinuria
 Cohorte: 46 406 recién nacidos entre Jul 2006 y Jun 2009
 Clasificación de muestras:

RESULTADOS

Puntos de corte:
 Metionina $\geq 65 \mu\text{mol/l}$; Hcy 10,0 $\mu\text{mol/l}$
 Resultados fuera de rango:
 A los que tenían un valor de Hcy por encima del límite se les repitió la muestra
 Casos detectados:
 - 14 HCY
 De los 14 casos detectados con homocisteína elevada, sólo 7 tenían valores de metionina por encima del umbral
 Indican que si el umbral de metionina hubiese sido 40 $\mu\text{mol/l}$ y a los que hubiesen dado positivo se les hubiese realizado análisis de Hcy en la misma muestra, todos los pacientes hubiesen sido identificados y que las muestras de sangre a las que se les tendría que medir Hcy sería del 0,5% del total.

Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	Umbral detección $\mu\text{mol/l}$	Umbral detección $\mu\text{mol/l}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100.000 RN
Qatar	2006-2009	36-72h	Met 65 Hcy 10,0		14	46 406	1:3315	30,17

Población cribada	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN
461 406	-	7	7	-	-	50	-	-	-
	-	14	-	153	0,3297	-	-	8,38	-

ESTUDIO	RESULTADOS	DESCRIPCIÓN DEL CASO																																																																								
<p>Cita: Niu et al. (2010), (64)</p> <p>Lugar: Taiwan</p> <p>Laboratorio y técnica: 3 laboratorios distintos Micromass Quattro micro API Mass spectrometer (2000 or 3000) o PerkinElmer MS/MS spectrometer (1445)</p> <p>Toma de muestra: 24h después de la primera toma o 48h (pero no después de 72h) de vida. En los prematuros (<32 semanas) se tomaba también una segunda muestra al mes de vida.</p> <p>Patologías cribadas: >25 ECOM cribados en total: 7 obligatorias (entre ellas, MSUD, Homoc., GA-I e IVA), >8 en estudio piloto y 10 como investigación (entre ellas, la LCHAD).</p> <p>Cohorte: 1 495 132 RN Marzo 2000-junio 2009 MSUD, GA-I, IVA desde 2006 obligatorio HCY MS/MS desde 2000? LCHADD: en investigación</p> <p>Clasificación de muestras: Positivos Borderline</p>	<p>Puntos de corte: Puntos de corte borderline y positivo:</p> <table border="1" data-bbox="308 864 459 1283"> <thead> <tr> <th></th> <th>FCorte Lab 1 Border (posit.)</th> <th>FCorte Lab 2 Border (posit.)</th> <th>FCorte Lab 3 Border (posit.)</th> <th>Prevalencia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MSUD</td> <td>300/600</td> <td>300/600</td> <td>217/530</td> <td>1:101 624</td> </tr> <tr> <td>HCY</td> <td>60/120</td> <td>50/120</td> <td>54/110</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>GA-I</td> <td><0.3</td> <td><0.3</td> <td><0.23</td> <td>1:101 624</td> </tr> <tr> <td>IVA</td> <td>0.6/1.2</td> <td>0.6/1.5</td> <td>0.4/1.1</td> <td>1:660 562</td> </tr> <tr> <td>LCHADD</td> <td>8/1.6</td> <td>8/1.5</td> <td>-</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Los puntos de corte se modificaron con el tiempo para disminuir FN y FP. No indica ni cómo ni cuándo.</p> <p>Resultados fuera de rango: Positivos: el niño era enviado a uno de los 2 centros médicos para confirmación Borderline: repetición de la muestra (no dice si de la misma sangre o nueva extracción)</p> <p>Confirmación: HCY: homocisteína Acidemias orgánicas y Oxidación de ácidos grasos: análisis de acilcarnitina antes y después de una carga de 3 días de carnitina (100 mg/kg/día) y análisis de ácidos orgánicos en orina.</p> <p>Casos detectados: 170 RN y 4 madres</p> <table border="1" data-bbox="711 864 850 1283"> <thead> <tr> <th>Relaminadas</th> <th>Referidos para confirm.</th> <th>VPP refer.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MSUD</td> <td>69</td> <td>19.8</td> </tr> <tr> <td>HCY</td> <td>1470</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>GA-I</td> <td>695</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>IVA</td> <td>6532</td> <td>137</td> </tr> <tr> <td>LCHADD</td> <td>46</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		FCorte Lab 1 Border (posit.)	FCorte Lab 2 Border (posit.)	FCorte Lab 3 Border (posit.)	Prevalencia	MSUD	300/600	300/600	217/530	1:101 624	HCY	60/120	50/120	54/110	0	GA-I	<0.3	<0.3	<0.23	1:101 624	IVA	0.6/1.2	0.6/1.5	0.4/1.1	1:660 562	LCHADD	8/1.6	8/1.5	-	0	Relaminadas	Referidos para confirm.	VPP refer.	MSUD	69	19.8	HCY	1470	0	GA-I	695	17	IVA	6532	137	LCHADD	46	0	<p>Homocistinuria: no casos detectados pero 1470 fueron llamados para un segundo test y a 166 hubo que hacerles análisis confirmatorios. Esto hace replantearse la idoneidad de la metionina como marcador de la homocistinuria.</p> <p>MSUD: 13 diagnosticados. Cuatro de ellos fueron ingresados por descompensaciones antes de obtener los resultados. Otros ya presentaron síntomas antes del diagnóstico. Del total de pacientes 1 murió y 2 tienen un retraso leve del desarrollo. Algunos presentan un retraso leve del desarrollo (edades entre 11 meses y 8 años)</p> <p>IVA: 2 diagnosticados. Ninguno presentó síntomas antes del diagnóstico.</p> <p>GA-I: 13 diagnosticados. Uno murió por descompensación (neumonía) a los 6 meses. El resto están bien. 8 FMN todas con alguna alteración y 2 con hematomas. No retraso en el desarrollo significativo, sólo algunas deficiencias en actividad motora fina).</p>																								
	FCorte Lab 1 Border (posit.)	FCorte Lab 2 Border (posit.)	FCorte Lab 3 Border (posit.)	Prevalencia																																																																						
MSUD	300/600	300/600	217/530	1:101 624																																																																						
HCY	60/120	50/120	54/110	0																																																																						
GA-I	<0.3	<0.3	<0.23	1:101 624																																																																						
IVA	0.6/1.2	0.6/1.5	0.4/1.1	1:660 562																																																																						
LCHADD	8/1.6	8/1.5	-	0																																																																						
Relaminadas	Referidos para confirm.	VPP refer.																																																																								
MSUD	69	19.8																																																																								
HCY	1470	0																																																																								
GA-I	695	17																																																																								
IVA	6532	137																																																																								
LCHADD	46	0																																																																								
	<table border="1" data-bbox="863 546 1039 1283"> <thead> <tr> <th>Estudio</th> <th>ECOM</th> <th>Población cribada</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Niu et al. 2010 (64)</td> <td>MSUD</td> <td>1 321 123</td> <td>1 319 253</td> <td>13</td> <td>0</td> <td>1657</td> <td>0,1406</td> <td>100</td> <td>99,86</td> <td>0,70</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td></td> <td>HCY</td> <td>1 495 132</td> <td>1 493 662</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1470</td> <td>0,0983</td> <td>-</td> <td>99,90</td> <td>-</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td></td> <td>GA-I</td> <td>1 321 123</td> <td>1 320 428</td> <td>13</td> <td>0</td> <td>682</td> <td>0,0516</td> <td>100</td> <td>99,95</td> <td>1,87</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td></td> <td>IVA</td> <td>1 321 123</td> <td>1 314 591</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>6530</td> <td>0,4943</td> <td>100</td> <td>99,51</td> <td>0,03</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td></td> <td>LCHADD</td> <td>592 717</td> <td>592 671</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>46</td> <td>0,008</td> <td>-</td> <td>99,99</td> <td>-</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Dos casos de MSUD intermedia.</p>	Estudio	ECOM	Población cribada	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	Niu et al. 2010 (64)	MSUD	1 321 123	1 319 253	13	0	1657	0,1406	100	99,86	0,70	100		HCY	1 495 132	1 493 662	0	0	1470	0,0983	-	99,90	-	100		GA-I	1 321 123	1 320 428	13	0	682	0,0516	100	99,95	1,87	100		IVA	1 321 123	1 314 591	2	0	6530	0,4943	100	99,51	0,03	100		LCHADD	592 717	592 671	0	0	46	0,008	-	99,99	-	100	
Estudio	ECOM	Población cribada	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																																															
Niu et al. 2010 (64)	MSUD	1 321 123	1 319 253	13	0	1657	0,1406	100	99,86	0,70	100																																																															
	HCY	1 495 132	1 493 662	0	0	1470	0,0983	-	99,90	-	100																																																															
	GA-I	1 321 123	1 320 428	13	0	682	0,0516	100	99,95	1,87	100																																																															
	IVA	1 321 123	1 314 591	2	0	6530	0,4943	100	99,51	0,03	100																																																															
	LCHADD	592 717	592 671	0	0	46	0,008	-	99,99	-	100																																																															

ESTUDIO

Cita:
Puckett et al. (2010); (36).
Lugar:
EE.UU (California).
Técnica:
MS/MS
Toma de muestra:
12 h
Patologías cribadas:
MSUD: 17 casos detectados
Incidencia: 1:129 000
Cohorte:
Jul 2005-Jul 2009
2 200 000 FN
Clasificación de muestras:
-

RESULTADOS

Puntos de corte:
Xle = Leu + Ile + a/c-Ile + hidroxiprolina
Xle ≥ 200 μmol/l
Xle / a/c ≥ 1,5

Con este punto de corte, tasa de rellamada de 0,015% (75 casos por año por cada 500 000 FN).
Dos pacientes con valores de Xle por encima de 200 μmol/l y positivos para a/c-Ile, tenían los niveles más elevados de Xle / Phe. Estos resultados sugieren que el uso del cociente Xle / Phe, en lugar de la relación de Xle / Ala, puede mejorar la detección de pacientes con formas variantes de la enfermedad. Si la relación de Xle / Phe se hubiese aplicado en California con un punto de corte conservador de 3,5, la tasa de repetición sería inaceptable, alrededor del 0,16% (800 casos por año), que es casi tan alta como la tasa de rellamada para todos los ECM (0,22% o 1 100 casos).

El uso de A/c-Ile como cribado de segunda línea ha sido propuesto para incrementar la sensibilidad y especificidad del cribado de MSUD.

Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	Umbral detección	Número de casos	Prevalencia al nacer por cada 1 de cada	Prevalencia al nacer por cada 100.000
Estados Unidos (California)	2005-2009	12h-6 días	Xleu >200 Leu/Ala ≥1,5	17	2 200 000	0,77

Edad de cribado	Umbral detección	Población cribada	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN
12h-6 días	Xleu >200 Leu/Ala ≥1,5	2 200 000	-	3	-	85	-	-	-	-

Los autores describen cinco casos clínicos de MSUD variante. Los pacientes 1 y 2 nacieron antes de la implantación del programa de cribado en California, aunque ninguno hubiera dado positivo en el cribado. Los pacientes 3, 4 y no fueron detectados por el programa de cribado.

ESTUDIO

Cita:
Quental et al. (2010) (65).
Lugar:
Portugal
Laboratorio y técnica:
MS/MS. API 2000 triple quadruple MS/MS
Test diagnósticos:
Ácidos orgánicos en orina
Toma de muestra:
3^o-6^o día. No indican el manejo de los prematuros.
Patologías cribadas:
MSUD
Cohorte:
Sin cribado:
1977 - Oct 2009
4 084 525 RN
Con cribado:
Oct 2004-Oct 2009
434 000 RN

RESULTADOS

Puntos de corte:
Leucina/isoleucina/alo-isoleucina >342 µM y Val >350 µM

Resultados:
Los datos son del cribado general:
Falsos positivos: 379 (0,12%)
Esp.: 99,9%
VPP: 26%
FN=0: Indican que hasta la fecha de publicación no detectaron ningún falso negativo. La sensibilidad calculada fue del 100%.

Casos detectados:
Sin cribado:
- 31 MSUD
Incidencia 1:113 758

Con cribado:
- 5 MSUD clásicas
Incidencia: 1:86 800
Incidencia global: 1:113 459

Clinica:
De los 36 pacientes:
· Fallecidos: 6
· Supervivientes: 30. De ellos,
· Desarrollo neurológico normal: 11; grave retraso: 2; moderado retraso: 3; leve retraso: 3
· Dificultades de aprendizaje: 1; Espasticidad: 1; Episodios de descompensación, espasticidad: 1; ataxia: 1; sin datos: 2

De media, el diagnóstico confirmatorio estuvo disponible 4 días antes en los pacientes detectados con MS/MS (11 días en comparación con los 15 días de los casos sintomáticos). Teniendo en cuenta que los niveles de aminoácidos ramificados se incrementan claramente, representando una amenaza grave para el cerebro, y que los pacientes diagnosticados después del día 14 de vida habitualmente no desarrollan normalmente su capacidad intelectual, la importancia del cribado es relevante.

ESTUDIO

Cita:
Ensenauer et al. (2011) (151).
Lugar:
Alemania, Baviera
Laboratorio y técnica:
API865 ESI-MS/MS
Chemo View Software
Toma de muestra:
En los primeros 5 días.
Patologías cribadas:
IVA
Cohorte:
1 612 105 durante 9,5 años

RESULTADOS

Concentración de biomarcadores:
Leve-Intermedio: mediana C5 4,0 (rango 0,0-22,1)

Recall =0,024

Falsos Negativos=0 después de 9,5 años de seguimiento

Número de casos: 24

11 Leves o Intermedios: 7 mutación c.932C>T (p.A282V) tanto homocigóticos como heterocigóticos compuestos
11 Graves: de los 10 que hicieron pruebas genéticas ninguno c.932C>T

2 pacientes excluidos porque debido a la historia familiar se inició el tratamiento antes de recoger la prueba de talón.

Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	Umbral detección	Número de casos	Población cribada	Prevalencia al nacer, 1 año cada	Prevalencia al nacer por cada 100.000
Alemania (Baviera)	1999-2008	Primeros 5 días	C5>1,17 ó C5<0,51 C5>C9,9,5,C5/C4 1,68; C5/C3 0,22	24	1 612 105	67,171	1,49

Edad de cribado	Población cribada	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN
IVA	1 162 105	-	24	0	-	-	100	99,98	7,00	100

ESTUDIO

Cita:
Lund et al. (2012), (58)

Lugar:
Dinamarca, Islas Feroe y Groenlandia.

Técnica:
MS/MS.
1 Feb 2002-30 Jun 2003; SciEx API2000
1 Jul 2003 - Feb 2009; PerkinElmer NeoGram Amino acids and acylcarnitines tandem mass spectrometry kit (MS-8970EY)

2 Feb 2009 - PerkinElmer NeoBase non-derivatized MS/MS kitTM (3040-0010).
Waters Micromass Quattro microTM tandem mass spectrometers. Software SpecimenGateTM, PerkinElmer.

Toma de muestra:
4^o-9^o día (mediana 5 días) en periodo piloto. 2^o-3^o día (mediana 2,5 días) en periodo de cribado.

En los RN prematuros se repitió el test en la semana 32 de gestación o cuando se iniciaba la alimentación oral.

Patologías cribadas:
22 (incluye solo MSUD, GA-I, y LCHADD)

Cohorte:
504 049 RN cribados
Desde 1 Feb de 2002 a 31 Mar 2011.

También se recogen datos de 82 930 RN nacidos en ese mismo periodo y no cribados.
<1% RN declinaron cribado

Análisis confirmatorios:
MSUD: Aas plasmáticos y urinarios y ácidos orgánicos urinarios.
GA-I: ácidos orgánicos urinarios, acilcarnitina plasmática, análisis enzimáticos y genético-moleculares.
LCHADD: ácidos orgánicos urinarios, acilcarnitina plasmática y análisis genético-moleculares.

RESULTADOS

Resultados:
Se detectaron 114 casos de alguna metabopatía y 180 FP. De los VP, 102 fueron de RN y 12 de madres. VPP global: 37% y tasa de falsos positivos del 0,038%.

Incidencia global para todas las metabopatías: 1:4 421.

Resultados del test disponibles: Antes de Feb 2009: en 2-7 días; Después de Feb 2009: 2-3 días

Lugar	Periodo Estudio	Estad de cribado	ECM	Umbral detección (umol/l)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN
Dinamarca, Islas Feroe e Groenlandia	2002-2011	Antes de Feb 2009: 4 ^o -9 ^o día (mediana=5) Después: 2 ^o -3 ^o día (mediana 2,5 días)	MSUD	Leu > 400; Leu/Phe > 4,7/6 Leu/Ala > 1,2	1	504 049	504 049	0,20
			GA-I	CSDC > 0,5 CSDC/C3 > 0,35 6 CSDC/C2 > 0,023	7	504 049	172 007	1,39
			LCHADD	C16:0H<0,12 C18:1OH>0,1	3	504 049	1:168 016	0,60

ECM	VN	VP	RN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN
MSUD	504 023	1	0	25	0,0050	100	99,99	3,85	100
GA-I	504 038	7	0	4	0,0008	100	99,99	63,64	100
LCHADD	504 046	3	0	0	0	100	100	100	100

% asintomáticos al diagnóstico: GA-I: 86%; MSUD: 0%
% sin secuelas significativas en última revisión: GA-I: 72%; MSUD: 0%

LCHADD:
Los tres pacientes estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico y crecieron adecuadamente con un desarrollo psicomotor normal.

GA-I:
Se observaron 7 casos verdaderos positivos. Seis de los RN estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico y fueron tratados desde el comienzo. Una niña no fue diagnosticada hasta los 17 meses debido a un error a la hora de enviar el resultado durante el estudio piloto. Esta niña presentaba distonía y daño a nivel de los ganglios basales. El 86% de los niños estaban asintomáticos al diagnóstico.

Un niño desarrolló hematomas subdurales a los 4 meses de edad que podrían no ser accidentales. La familia no cumplió adecuadamente el tratamiento. El niño tuvo un desarrollo normal y no presentó distonía ni daño en los ganglios basales. Otro niño presentó dischexias leves a los 20 meses de edad. Su desarrollo psicomotor a los 36 meses era normal. A los 2 años, una niña parecía tener retraso del desarrollo motor, aunque a los 4 años era normal.

Al finalizar el seguimiento, el 72% de los niños no tenían secuelas significativas.

MSUD:
Solo se detectó un caso de MSUD que presentaba insuficiencia respiratoria e hipotonía en el momento del diagnóstico (8 días).

Su desarrollo motor es normal.

ESTUDIO

Cita: Programa gallego de cribado de metabolopatías: comunicación personal (10 de diciembre de 2012) del Servicio de Programas Poblacionales de Cribado (S.G. de Programas de Fomento de Estilos de Vida Saludables, Xunta de Galicia, España) (66).

Lugar:

Galicia (España).

Técnica:

MS/MS.

Toma de muestra:

Hasta Dic 2002: 5^o-8^o día

Dic 2002-2011: 3^o día/48h tras 1^o ingesta

Patologías cribadas:

>30 (incluye MSUD, GA-I, LCHADD, IVA y Homoc.).

Cohorte:

Ver tabla.

Proceso de análisis:

Al laboratorio llega 1 muestra de sangre y orina en papel, por cada niño.

Si 1^o muestra: resultado de acilcarnitinas y/o aminoácidos en la muestra sangre impregnada en papel; ALTERADO, se reanaliza la 1^o muestra de sangre por duplicado y se analiza por MS/MS las acilcarnitinas, aminoácidos y ácidos orgánicos en la muestra de orina impregnada en papel. Con la información de ambos análisis los resultados pueden ser:

NORMAL: Se informa a la familia.

NO CONCLUYENTE: Solicitud de nueva muestra de sangre y orina. A esta 2^o muestra se le hace directamente sangre y orina para tener los dos resultados y concluir

ALTAMENTE SOSPECHOSO DE PATOLOGÍA: Se remite a la Unidad de diagnóstico y tratamiento

RESULTADOS

Resultados:

Número de nacimientos en Galicia. Número de neonatos participantes. Tasa de participación. N° de neonatos analizados por TMS. Período 2001-2011.

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	TOTAL
N° de nacimientos	19.393	19.337	20.243	20.654	21.136	21.450	21.786	23.238	22.614	22.039	21.603	233.483
RN participantes	19.139	19.180	20.150	20.404	20.989	21.229	21.672	23.106	22.523	22.031	21.588	232.011
% Participación	98,69	99,19	99,54	98,79	99,30	98,97	99,48	99,43	99,60	99,96	99,83	99,37
RN analizados por MS/MS	19.139	19.180	20.150	20.404	20.989	21.229	21.672	23.106	22.523	22.031	21.588	232.011

ECM	Umbral detección μmol/l	Población cribada	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN
GA-I	CSDC ≥ 0,13	43.619	43.607	1	0	11	0,252	100	99,98	8,33	100
LCHADD	C16:0H ≥ 0,15 C18:0H ≥ 0,12 C18:1:OH < 0,09	43.619	43.604	0	0	15	0,034	-	99,97	-	100p

Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección μmol/l	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100.000 RN
España (Galicia)	2001-2011	Hasta Dic 2002: 5 ^o -8 ^o día Dic 2002-2011: 3 ^o día/48h tras 1 ^o ingesta	MSUD	MS ≥ 291 Leu ≥ 381	5	232.011	1:46.422	2,16
			HCY	Mel > 47	1	232.011	232.011	0,43
			GA-I	CSDC < 0,13	7	232.011	1:33.144	3,02
			IVA	C5 > 0,96	0	232.011	-	-
			LCHADD	C16:0H ≥ 0,15 C18:0H < 0,12 C18:1:OH < 0,09	4	232.011	1:58.003	1,72

Anexo 7. Descripción de casos de MSUD

- Puckett et al. (36) describen cinco casos clínicos de MSUD variante. Los pacientes 1 y 2 nacieron antes de la implantación del programa de cribado en California, aunque ninguno hubiera dado positivo en el cribado. Los pacientes 3, 4 y no fueron detectados por el programa de cribado.
- Paciente 1: varón de raza blanca sano hasta casi los cuatro años de edad. En ese momento desarrolló ataxia durante el curso de una enfermedad intercurrente. Ingresado en el hospital, se recuperó en pocos días con antibióticos y fluidos intravenosos. Durante este episodio, se realizó una punción lumbar, que fue normal, no realizándose pruebas metabólicas. A los 6,7 años de edad, el paciente estuvo enfermo nuevamente con vómitos y febrícula. Cuatro días después presentó nuevamente ataxia y un comportamiento anormal. Ingresado Fue en la unidad de cuidados intensivos con deshidratación grave, las pruebas de laboratorio mostraron acidosis metabólica y cetosis. Un día después se recogieron muestras para análisis de aminoácidos en plasma y orina y para ácidos orgánicos. El paciente mejoró con líquidos por vía intravenosa y fue dado de alta tres días después. Los resultados de aminoácidos y ácidos orgánicos estuvieron disponibles una semana más tarde con valores de aminoácidos ramificados y Aro-Ile muy elevados. Los ácidos orgánicos en orina fueron diagnósticos de MSUD. El examen físico realizado dos semanas después de la crisis metabólica del paciente fue normal. El paciente comenzó con una dieta baja en proteínas y solo tuvo un ingreso hospitalario adicional a los 7,8 años por vómitos. En la actualidad el paciente tiene 12 años y se encuentra bien. Su ingesta de proteínas es de 0,7 g / kg / día, siendo el crecimiento y el desarrollo normales. Ha tenido elevaciones persistente leves-moderadas de Leu (rango: 249-370 $\mu\text{mol/l}$), Ile (rango: 97-180 $\mu\text{mol/l}$), Val (rango: 293-457 $\mu\text{mol/l}$) y Aro-Ile (rango: 14-28 $\mu\text{mol/l}$) persistiendo sin síntomas.
- Paciente 2: es la hermana menor del paciente 1. En el momento del diagnóstico de su hermano, ella tenía tres años de edad y estaba asintomática. Los aminoácidos plasmáticos y ácidos orgánicos en orina realizados en ese momento fueron normales. Tres meses después de esos estudios desarrolló una infección del tracto respiratorio superior. Durante 24 horas presentó vómitos persistentes, letargia y alteración del estado mental por lo que fue ingresada en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. A su llegada estaba deshidratada y en coma. Se observó acidosis metabólica grave y cetosis, que fueron corregidas con líquidos por vía intravenosa e infusión de glucosa y lípidos. Los resultados de laboratorio recogidos

en el día del ingreso mostraron niveles excepcionalmente altos de aminoácidos ramificados y alo-Ile. El análisis de orina mostró una elevación de cetonas y de ácidos orgánicos. A las 48 horas los aminoácidos ramificados disminuyeron de forma importante (Val: 178 $\mu\text{mol/l}$, Leu: 183 $\mu\text{mol/l}$, Ile: 60 $\mu\text{mol/l}$, y Alo-Ile: 58 $\mu\text{mol/l}$). La paciente inició tratamiento con dieta baja en proteínas. Sólo tuvo un nuevo ingreso a los 5,4 años de edad por vómitos. A los 9 años de edad se encontraba bien y su ingesta de proteínas era de 1 g/kg/día. El crecimiento y desarrollo fueron normales. A pesar de encontrarse asintomática ha tenido elevaciones persistentes de Alo-Ile (rango: 9-15 $\mu\text{mol/l}$) y niveles normales o levemente elevados de Leu (rango: 166-341 $\mu\text{mol/l}$), Ile (rango: 64-164 $\mu\text{mol/l}$) y Val (rango: 183-364 $\mu\text{mol/l}$).

- Paciente 3: niño de ascendencia libanesa que al año de edad presentó un episodio de estupor, vómitos intermitentes y diarrea tres a cuatro días después de una infección del tracto respiratorio superior. En Urgencias se observó taquipnea, taquicardia y letargia, con acidosis metabólica y cetosis. Fue trasladado a la UCI pediátrica y tratado con líquidos intravenosos. Los aminoácidos plasmáticos revelaron elevaciones significativas de aminoácidos ramificados y de Alo-Ile y los ácidos orgánicos urinarios fueron también compatibles con el diagnóstico de MSUD. A las sesenta horas, los niveles de aminoácidos ramificados habían disminuido significativamente (Val: 293 $\mu\text{mol/l}$, Leu: 419 $\mu\text{mol/l}$, Ile: 99 $\mu\text{mol/l}$, y Alo-Ile: 29 $\mu\text{mol/l}$). En el momento del alta los valores fueron normales. El paciente presentaba un leve retraso motor en el momento del diagnóstico, lo que ha mejorado con la dieta, fisioterapia, terapia ocupacional y del habla. Es tratado con restricción de proteínas leve (1,4 g/kg /día de proteína natural y 0,3 g/kg/día de fórmula proteica comercial. Fue visto por última vez a los 32 meses de edad con desarrollo cognitivo y del lenguaje normales para su edad.
- Paciente 4: hermana menor del paciente 3, nació una semana después del diagnóstico de su hermano. Los aminoácidos plasmáticos y ácidos orgánicos en orina recogidos a los cuatro días de edad fueron normales. A los nueve meses de edad, la paciente fue ingresado en el hospital con fiebre y vómitos secundarios a una pielonefritis. Fue tratada con antibióticos por vía intravenosa siendo dado de alta al día siguiente. A pesar de que no había acidosis ni cetosis, durante la hospitalización se repitieron aminoácidos plasmáticos y ácidos orgánicos en orina. Los aminoácidos ramificados y la Alo-Ile estaban elevados así como los ácidos orgánicos urinarios. La paciente inició tratamiento con dieta baja en proteínas (1,2 g/kg/día de proteína natural y 0,5 g/kg/día de proteína comercial).

Actualmente tiene 19 meses de edad y tiene un leve retraso motor y de lenguaje que están mejorando con la terapia. Desde el diagnóstico ha ingresado en tres ocasiones debido a enfermedades intercurrentes. En un caso se observaron aminoácidos ramificados elevados ligeramente mientras que en los otros dos casos fueron normales.

- Paciente 5: es un varón de ascendencia mixta (franco-canadiense, hawaiana, inglesa y portuguesa). A los once meses de edad presentó vómitos y letargia. Estos síntomas comenzaron a los pocos días del cambio de la leche materna a leche de fórmula y no se asociaron con enfermedad. El crecimiento y el desarrollo había sido normal hasta ese momento. En el examen físico presentaba hipotonía troncal y ataxia y posteriormente una convulsión. Los análisis de laboratorio mostraron acidosis metabólica, encontrándose aminoácidos ramificados y Aro-Ile elevados. Se inició dieta con restricción de proteínas a la que se añadió un preparado proteico comercial. A los 26 meses de edad mostró una hipotonía en el límite de la normalidad y un leve retraso del habla.

Anexo 8. Descripción de casos de acidemia glutárica tipo I

TAIWÁN (130)

- Recién nacida a término con un nivel de C5DC elevado (0,62 μM ; cut-off, 0,13 μM) en la primera muestra obtenida a los 5 días de vida. La repetición a los 14 días mostró un nivel de 0,708 μM . A los 18 días presentaba una leve hipotonía, encontrando una gran cantidad de ácido glutárico en orina. Una RMN (resonancia magnética nuclear) a los 40 días mostró cisuras silvianas y espacios subaracnoideos bilaterales prominentes, sugiriendo atrofia frontotemporal bilateral. Se comenzó con dieta exenta de lisina y de bajo contenido en triptófano y suplementación de carnitina a partir de los 42 días, y fue seguida hasta los dos años y siete meses, mostrando un desarrollo normal sin presentar crisis de encefalopatía, aunque persistió la hipotonía leve (53).
- Recién nacida a término con un nivel de C5DC de 0,214 μM a los 4 días de edad, que se incrementó hasta los 0,67 μM a los 25 días. Al mes presentaba hipotonía generalizada e hiperreflexia. Mostraba una gran cantidad de ácido glutárico en orina, con disfunción cerebral leve en el electroencefalograma (EEG) y atrofia frontotemporal en la RMN. Comenzó con dieta exenta de lisina y aporte de carnitina a partir de los 37 días y en el examen al año y 10 meses presentaba un desarrollo normal excepto por una leve hipotonía (53).
- Paciente con niveles de C5DC de 0,620 μM y de 0,708 μM (punto de corte, 0,13 μM) a las edades de 3 y 14 días, respectivamente. Su peso fue de 2760 g (percentil 10–25) y su circunferencia craneal de 33 cm (percentil 50); sin embargo, cuando los autores examinaron a la niña a los 18 días, su perímetro craneal era de 36 cm (percentil 90) y presentaba hipotonía leve. Una RMN inicial mostró atrofia frontotemporal bilateral, aunque sin signos de progresión al año de edad. Durante su primer año de vida no presentó crisis de encefalopatía y su desarrollo fue normal, excepto por la leve hipotonía. Recibió dieta y los niveles plasmáticos de lisina y triptófano estuvieron dentro de los límites normales. A los 3 años de edad, su desarrollo mental era bueno (130).
- Paciente con niveles de C5DC de 0,214 μM y de 0,319 μM (punto de corte, 0,13 μM) a las edades de 4 y 13 días, respectivamente. Al mes de edad, su peso era de 4076 g (percentil 3-10) y su circunferencia craneal de

39 cm (percentil >90), presentaba hipotonía leve y la RMN mostró atrofia frontotemporal bilateral. Sin embargo, a los 8 meses, la RMN mostró un leve incremento de la intensidad de la señal en los ganglios basales, aunque sin cambios a los 28 meses. A los diez meses se observaron movimientos similares a convulsiones. Presentaba mutaciones G178E y IVS10-2 A>C en el gen GDH. El control dietético fue bueno y en su última visita, a los 30 meses, mostraba un desarrollo normal (130).

AUSTRALIA (143)

- Recién nacida producto de un matrimonio entre consanguíneos, con un perímetro craneal al nacer de 37,3 cm (percentil > 90). El cumplimiento del protocolo de tratamiento y el seguimiento fueron deficientes, siendo su ingesta proteica alrededor de 1,2-3 g/kg/día. Su desarrollo fue normal, aunque no se hizo una evaluación neuropsicológica formal debido a la falta de interés parental.
- Recién nacido por cesárea después de un embarazo normal, con un perímetro craneal al nacer de 37,2 cm (percentil > 90). Hasta los 2 años y 9 meses había tenido 9 ingresos hospitalarios por infecciones virales, aunque sin ingresos posteriores hasta la edad de 3 años. Su ingesta proteica fue alrededor de 1,6-2,5 g/kg/día. Una RMN a los 3 meses de edad mostró un aumento de espacios extra-axiales alrededor de las convexidades cerebrales y ampliación de los surcos cerebrales, la más destacada de la fisura silviana, aunque siendo la estructura cerebral normal. Su crecimiento y desarrollo eran normales a la edad de 3 años.
- Hermano mayor del paciente anterior, fue diagnosticado por cribado en cascada a los 4 años de edad tras el diagnóstico de su hermano. Su perímetro craneal al nacer era de 37 cm (percentil > 90). Tuvo un ingreso hospitalario entre uno y dos años de edad debido a una infección por rotavirus y desde el diagnóstico hasta cumplir los 5 años y 10 meses había tenido otros tres ingresos hospitalarios por infecciones virales, pero ninguno más hasta los 7 años. El paciente tiene un retraso motor y distonía leves, sobre todo con los movimientos intencionales. Su ingesta proteica estimada fue de 2,5-2,8 g/kg/día.
- Recién nacido por inducción a las 35 semanas por pobre crecimiento intrauterino, con un perímetro craneal al nacer de 34,7 cm (percentil 90). El cumplimiento del protocolo de tratamiento y el seguimiento clínico fueron pobres. El consumo proteico estimado fue alrededor de 2-2,5 g/kg/día. A los 5 meses de edad se observó una hipotonía de tronco.

Una TAC cerebral a los 2 años y 2 meses de edad mostró pequeños quistes aracnoideos bilaterales en las regiones temporales anteriores con agrandamiento de las cisuras silvianas. El tercer ventrículo y los ventrículos laterales estaban moderadamente dilatados. Su desarrollo posterior fue mínimo debido en gran parte al abandono del niño. A los 3 años de edad fue dado en acogimiento familiar realizando importantes avances en su desarrollo. Una RMN cerebral a los 6 años de edad anormalidades en la señal en regiones frontales, periventriculares y putamen, atrofia y un quiste aracnoideo bitemporal. No se observó atrofia cortical o aumento significativo de los espacios extra-axiales. A los 7 años de edad tenía poca fuerza muscular y mínima distonía, necesitando silla de ruedas, aunque la fisioterapia intensiva había mejorado su fuerza. Genéticamente era un heterocigoto con mutaciones R257Q y G390R.

- Recién nacido tras un embarazo y parto normales. Su perímetro craneal al nacer fue de 34,5 cm (percentil 50) y su ingesta proteica estimada de 1,5-2,5 g/kg/día. Las infecciones menores fueron manejadas por sus padres en el hogar de acuerdo con el protocolo de tratamiento. A los 5 años de edad, su crecimiento y desarrollo eran normales.
- Recién nacido a término con extracción al vacío después de un embarazo normal. Su perímetro craneal al nacer fue de 39 cm (percentil > 90) y su ingesta proteica de 2,3-2,4 g/kg/día. El crecimiento y desarrollo fueron normales.
- Recién nacido a término tras un embarazo y parto normales. Su perímetro craneal al nacer fue de 33,5 cm (percentil 10-50) y su ingesta proteica estimada de 2,2-2,3 g/kg/día. A los 11 meses, su crecimiento y desarrollo eran normales.

DINAMARCA, ISLAS FEROE Y GROENLANDIA

- Lund et al. (58) confirmaron 7 casos de GA-I de los que seis presentaban perfiles característicos de acilcarnitinas y de ácidos orgánicos urinarios, baja actividad de GCDH y mutaciones patógenas conocidas. En un niño sólo se detectó una mutación y tenía incrementos moderados de metabolitos y una actividad residual de GCDH del 25%, siendo tratado como si fuese afectado. Seis de los siete niños fueron tratados desde la infancia y una niña no fue diagnosticada hasta los 17 meses debido a un error en la comunicación del resultado anormal. Esta niña presentaba distonía y daño en ganglios basales. Un niño desarrolló hematomas subdurales a los 4 meses de edad que necesitaron drenaje externo; el

niño podría haber tenido un traumatismo no accidental y la familia no era cumplidora con el tratamiento debido en parte a barreras idiomáticas. El desarrollo del niño fue normal y no presentó distonía ni daño en los ganglios basales. Otro niño presentó ligeras discinesias a la edad de 20 meses. Su desarrollo psicomotor a los 36 meses era normal. Otra niña de dos años presentaba un retraso motor, aunque a los cuatro años era normal. El tratamiento de todos ellos se realizó de acuerdo con las directrices de Kölker et al. (126), sin que ninguno presentase una crisis metabólica con daño en los ganglios basales, aunque dos de ellos presentaron síntomas neurológicos.

Anexo 9. Descripción de casos de acidemia isovalérica

- Ensenauer et al. (151) detectaron 24 casos de IVA y 3 casos de deficiencia de 2-metilbutiril-CoA deshidrogenasa. De los 24 casos de IVA 11 fueron metabólicamente leves o intermedios (mediana de C5=4,0 $\mu\text{mol/l}$; rango 8,0-22,1) y 11 graves (mediana de C5=14,4 $\mu\text{mol/l}$; rango 8,0-22,1). Todos los pacientes clasificados como leves o intermedios y a los que se les realizó genotipado (64%, 7 de 11) presentaron la mutación c.932C>T (p.A282V) tanto de forma homocigótica como heterocigótica. Ninguno de los casos graves a los que se les realizó análisis genético (91%, 10 de 11) presentó dicha mutación.
- Frazier et al. (39). Un niño con IVA murió debido a descompensación metabólica al 8º día de vida, el mismo día en que se obtuvieron los resultados del cribado cuya muestra fue recogida a las 37h de vida. El nivel de C5 era de 22,54 $\mu\text{mol/l}$.
- Hoffmann et al. (77) detectaron 2 casos de IVA a través de encuestas periódicas a todos los departamentos de pediatría y laboratorios especializados en metabolismo de Alemania. La edad de detección fue de 3,7 y 6,3 años respectivamente, ambos presentaron crisis metabólicas y uno de los niños falleció. Por otro lado tuvieron un caso de un niño que presentó descompensación metabólica y coma en los primeros 7 días de vida y que fue excluido ya que este tipo de casos no necesariamente se beneficiarían del cribado.
- Schulze et al. (79) En este estudio se detectaron 4 casos de IVA en un total de 250 000 recién nacidos. Los 4 casos se encontraban asintomáticos a los 12, 14, 19 y 31 meses de seguimiento respectivamente.
- Juan-Fita et al. (59) Detectaron un caso de IVA que presentó un valor de C5=3,2 μM , valor control <0,5 μM e isovalerilglicina en orina 269 mmol/mol creatinina, valor control < 5 mmol/mol creatinina.
- Kasper et al. (62) Detectaron un caso de IVA entre 622 489 niños cribados. El caso que resultó ser de fenotipo leve.
- Lindner et al. (61). En un total de 1 084 195 niños cribados se detectaron 5 casos de IVA clásica (1:216 839) y 10 casos leves (1:108 420). Después

de 720 días de seguimiento ningún paciente con IVA leve sufrió ninguna descompensación. Tres de los pacientes con IVA clásica sufrieron al menos una descompensación. Hubo un caso en el que un niño presentó una descompensación antes de obtener el resultado del cribado. La descompensación se inició al 3º día de vida y al 8º día se confirmó el diagnóstico y se inició el tratamiento. La muestra para el cribado se le recogió a los 4,4 días y el resultado del test se obtuvo a los 10,7 días.

- Niu et al. (64) detectaron un total de 2 casos de IVA entre 1 321 123 recién nacidos. Ninguno de los 2 casos presentó síntomas antes de obtener la confirmación del diagnóstico. Bajo tratamiento ambos han alcanzado un desarrollo normal hasta la fecha de publicación (1 y 3 años de edad respectivamente).
- Wilson et al. (57). Desde diciembre de 2006 a 2009 realizaron el test de cribado a 185 000 recién nacidos. Detectaron 3 casos de IVA que a fecha de octubre de 2010 se han desarrollado bien de manera benigna.

Anexo 10. Descripción de casos de déficit de LCHAD

Sander et al. (177) describieron once casos, siete de déficit de LCHAD, dos de déficit de LKAT y otros dos de deficiencia global de MTP.

- Paciente 1 (LCHADD c.1528G>C): no había demostrado síntomas clínicos hasta la fecha de publicación del artículo (3 años de edad), con un desarrollo normal).
- Paciente 2 (LCHADD c.1528G>C): tuvo que ser tratado de hipoglucemia en las primeros días de vida, aunque desde entonces su desarrollo fue normal (en la actualidad, 5 años).
- Paciente 3 (LCHADD c.1528G>C): mostró un desarrollo psicomotor normal hasta el momento (edad: 48 meses). No sufrió descompensación metabólica y la cardiomiopatía se detectó por ecocardiografía en el tercer mes de vida. Era de tipo hipertrófico y fue tratada con éxito.
- Paciente 4 (LCHADD c.1528G>C): presentó hipoglucemia que requirió glucosa intravenosa durante los primeros días de vida. Cuando se conoció el resultado, fue tratado con un alto contenido de carbohidratos y de triglicéridos de cadena media. Su desarrollo no tuvo complicaciones en el primer año de vida y el único hallazgo clínico fue una leve hipertrofia cardiaca. En el 13 ° mes de vida contrajo una infección gastrointestinal que le causó una descompensación metabólica con rhabdomiolisis (creatinin kinasa en sangre > 40.000 U/L). Los episodios recurrentes de rhabdomiólisis sólo fueron controlados cuando a la edad de 21 meses se le realizó una gastrostomía para permitir una alimentación regular durante la noche.
- En el paciente 5 (LCHADD, mutación no identificada) se instituyó alimentación por sonda a la edad de 11 meses. El desarrollo fue mediocre durante su primer año de vida, con un peso y altura por debajo de los límites normales. Durante un episodio de neumonía e infección del tracto urinario a los 14 meses de edad, y a pesar de no tener una descompensación metabólica, presentó una rhabdomiolisis aguda (creatinin kinasa > 7000 U/L). Presentó un leve retraso del desarrollo motor a partir de entonces, pero sin signos de miocardiopatía hasta la edad actual (48 meses).

- Paciente 6 (LCHADD, c.1528G>C): precisó ventilación artificial al nacimiento. En ese momento, los niveles de creatin kinasa, así como las enzimas hepáticas estaban elevadas ligeramente. Al sexto día, la ecocardiografía mostró una cardiomiopatía hipertrófica. Fue tratado con una dieta específica sin mostrar posteriormente síntomas clínicos (edad 24 meses).
- Paciente 7 (LCHADD, mutación no identificada): desde su diagnóstico fue tratado con una dieta estricta sin que tuviese cambios clínicos remarcables (edad: 17 meses).
- Paciente 8 (LKATD, c.185G>A, c.1202T>G): presentó acidosis metabólica y niveles elevados de amoníaco y lactato en el primer día de vida. Murió en la 7^a semana de vida por una infección del tracto respiratorio superior que le provocó una descompensación metabólica.
- Paciente 9 (LKATD, mutación no identificada): no mostró síntomas durante los primeros 6 días, aunque posteriormente desarrolló una crisis metabólica y falleció el 8^o día de vida debido a su cardiomiopatía.
- Paciente 10 (MTPD, c.185G>A): presentó hipoglucemia grave tras el nacimiento, estando estable los siguientes 4 meses. Se observó un retraso motor leve. A los 5 meses de vida, y en el curso de una infección del tracto respiratorio superior, presentó una descompensación metabólica grave, rabdomiolisis y neumonía por aspiración (creatin kinasa > 40.000 U/L). Después de un periodo de 3 meses con pocos problemas, sufrió crisis metabólicas repetidas y falleció a los 13 meses de edad.
- Paciente 11 (MTPD, c.181 G>T): diagnosticado prenatalmente, murió el 8^o día de vida a pesar de tratamiento desde el inicio.

