

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

- Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG)
- Deficiencia de beta-cetotilasa (BKT)

Clinical Effectiveness of Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism using Mass Spectrometry. Part IV:

- 3-hydroxy-3-methyl glutaric aciduria (HMG)
- β -kethiolase deficiency (BKT)

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 IV:

- Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG)
- Deficiencia de beta-cetotilasa (BKT)

Clinical Effectiveness of Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism using Mass Spectrometry. Part IV:

- 3-hydroxy-3-methyl glutaric aciduria (HMG)
- β -kethiolase deficiency (BKT)

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte IV: Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG) y Deficiencia de β -cetotiolasa (BKT). – Paula Cantero Muñoz, Lucinda Paz Valiñas, Gerardo Atienza Merino. – Santiago de Compostela: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t). Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015.

1 archivo pdf. – (Informes, Estudios e Investigación)
NIPO: 680-15-174-6

Dep. Legal: C 2234-2015

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

Dirección: Marisa López-García.

Autoría: Paula Cantero Muñoz, Lucinda Paz Valiñas, Gerardo Atienza Merino.

Documentalista: Beatriz Casal Acción

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

Para citar este informe:

Cantero Muñoz P, Paz Valiñas L, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte IV: Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG) y Deficiencia de β -cetotiolasa (BKT). Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia; 2015. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

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

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 y revisores declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en la elaboración de este documento.

Financiación: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

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

Fecha de edición: Noviembre 2015

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

NIPO: 680-15-174-6

Dep. Legal: C 2234-2015

Contacto: avalia-t@sergas.es

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S.A.

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

- Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG)
- Deficiencia de beta-cetotilasa (BKT)

Clinical Effectiveness of Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism using Mass Spectrometry. Part IV:

- 3-hydroxy-3-methyl glutaric aciduria (HMG)
- β -kethiolase deficiency (BKT)

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Índice

Lista de abreviaturas	9
Lista de tablas y figuras	11
Resumen	13
Summary	19
1. Justificación	25
2. Objetivos.	27
3. Metodología	29
3.1 Revisión de la literatura	29
3.2 Criterios de selección de los artículos	30
3.3 Extracción de datos, síntesis y clasificación de los estudios	31
4. Resultados	33
5. Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutámica	35
5.1 Características de la enfermedad	35
5.2 Evaluación de diferentes programas de cribado de la enfermedad	47
6. Deficiencia de beta-cetotiolasa	65
6.1 Características de la enfermedad	65
6.2 Evaluación de diferentes programas de cribado de la enfermedad	76
7. Conclusiones finales	91
8. Bibliografía	99
9. Anexos	115
Anexo 1. Estrategias de búsqueda bibliográfica	115
Anexo 2. Niveles de evidencia de los estudios	127
Anexo 3. Cribado MS/MS vs Cribado selectivo o diagnóstico clínico.	129
Anexo 4. Tablas de evidencia	131

Lista de abreviaturas

- 2M3HBD:** Deficiencia de 2-metil-3-hidroxi-butiril-CoA deshidrogenasa
- 3MCC:** Deficiencia de 3-metilcrotonil CoA carboxilasa o Metilcrotonilglicinuria
- 3MGA:** Aciduria 3-metilglutacónica
- BKT:** Deficiencia de beta-cetotiolasa o *beta-ketothiolase deficiency*
- C5:1:** Tiglicarnitina
- C5OH:** 3-Hidroxi-isovalericarnitina o 2-metil-3-hidroxi-butirilcarnitina
- C6-DC:** 3-Metilglutarilcarnitina
- CC.AA.:** Comunidades Autónomas
- CIE-10:** Clasificación Internacional de Enfermedades
- DARE:** *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*
- ECA:** Ensayo Clínico Aleatorio
- ECM:** Errores Congénitos del Metabolismo
- EE.UU.:** Estados Unidos de América
- Esp.:** Especificidad
- FN:** Falsos Negativos
- FP:** Falsos Positivos
- HLCS:** Deficiencia de holocarboxilasa sintasa
- HMG:** Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica
- HMGL:** 3-Hidroxi-3-metilglutaril CoA liasa o HMG-CoA Liasa
- HTA:** *Health Technology Assessment*
- IME:** Índice Médico Español

GC/MS: Cromatografía de gas acoplada a MS/MS

MCD: Deficiencia múltiple de carboxilasas

Mesh: *Medical Subject Headings*

MS/MS: Espectrometría de masas en tándem

NHSEED: *National Health Service Economic Evaluation Database*

OMIM: *Online Mendelian Inheritance in Man*

RN: Recién Nacido

SCOT: Deficiencia de succinil-CoA acetoacetato transferasa

Sens.: Sensibilidad

SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

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

VN: Verdaderos Negativos

VP: Verdaderos Positivos

VPN: Valor Predictivo Negativo

VPP: Valor Predictivo Positivo

Lista de tablas y figuras

Tablas

Tabla 1.	Criterios de inclusión y exclusión de estudios que tratan sobre la enfermedad	30
Tabla 2.	Criterios de inclusión y exclusión de estudios que tratan sobre programas de cribado	31
Tabla 3.	Espectro mutacional más frecuente del gen HMGCL	37
Tabla 4.	HMG: Edad de cribado y puntos de corte mediante MS/MS	42
Tabla 5.	HMG: Número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento	48
Tabla 6.	HMG: Sensibilidad y Especificidad de los programas de cribado	51
Tabla 7.	HMG: Número absoluto y porcentaje de falsos positivos	54
Tabla 8.	HMG: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (I)	56
Tabla 9.	HMG: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (II)	58
Tabla 10.	Espectro mutacional del gen ACAT1	67
Tabla 11.	BKT: Edad de cribado y puntos de corte mediante MS/MS	71
Tabla 12.	BKT: Número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento	77
Tabla 13.	BKT: Sensibilidad y Especificidad de los programas de cribado	78
Tabla 14.	BKT: Número absoluto y porcentaje de falsos positivos	80
Tabla 15.	BKT: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (I)	82
Tabla 16.	BKT: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (II)	83

Figuras

Figura 1.	Diagrama de flujo de los estudios incluidos en la revisión.	33
-----------	---	----

Resumen

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

Objetivos: Evaluar la efectividad clínica del cribado neonatal de las siguientes metabolopatías: aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG) y deficiencia de β -cetotiolasa (BKT).

Métodos: Revisión sistemática de la literatura en las principales bases de datos biomédicas (*Medline, Embase, Cochrane Library Plus, HTA, DARE, NHSEED e ISI Web of Science*, entre otras). Se emplearon dos estrategias de búsqueda, una centrada en la epidemiología, historia natural, morbilidad, mortalidad, diagnóstico y tratamiento sin limitación temporal, y la otra centrada en el cribado de cada enfermedad. Para recuperar todas aquellas revisiones sistemáticas e informes de evaluación existentes sobre programas de cribado de errores congénitos del metabolismo, se realizó una actualización de las búsquedas bibliográficas de los informes previos de avalia-t hasta febrero de 2015. Tras la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes, se realizó una selección de estudios mediante una serie de criterios de inclusión/exclusión. Posteriormente se realizó también una revisión manual de la bibliografía referida en los mismos.

Resultados y discusión: Los errores congénitos del metabolismo son patologías de gran complejidad etiológica, diagnóstica y pronóstica, generalmente de carácter crónico y progresivo y que frecuentemente presentan una elevada morbimortalidad y un alto grado de discapacidad. La prueba de cribado de

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

Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG): es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva causada por un déficit completo o parcial del enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa (HMG-CoA liasa), implicada en la cetogénesis y en la última etapa del metabolismo de la leucina. La incidencia/prevalencia real es desconocida y en base a los datos de los programas de cribado incluidos en esta revisión se estima que la tasa de detección es menor de un caso por cada 599 000 recién nacidos (RN). La presentación clínica es muy variable y la correlación genotipo-fenotipo es difícil de establecer. De forma general se han descrito dos fenotipos: la *forma neonatal* que representa aproximadamente el 30% de los casos y se caracteriza por un inicio precoz, generalmente en la primera semana de vida. Cursa con hipoglucemia hipocetósica grave, hiperamonemia, hepatomegalia, vómitos, diarrea, deshidratación, letargia, hipotonía y taquipnea. Sin tratamiento, aproximadamente el 20% de los casos no sobrevive a la primera crisis, que progresa rápidamente al coma y/o la muerte. La *forma tardía* es más frecuente, debutando los pacientes entre el 3 y 11 mes de vida. Se manifiesta como una descompensación metabólica desencadenada por una hipoglucemia que en ocasiones se confunde con el síndrome de Reye. Las crisis metabólicas repetidas pueden ocasionar complicaciones neurológicas graves y permanentes produciendo retraso mental, problemas de aprendizaje o epilepsia. En general, entre episodios los niños están saludables. Las situaciones metabólicas que requieren mayor degradación de proteínas y/o la activación de la cetogénesis, como la transición fetal-neonatal, el ayuno, las infecciones o el incremento de las necesidades de glucosa suelen desencadenar la aparición de los síntomas. El diagnóstico se realiza en base a la clínica y la bioquímica mediante el análisis del perfil de acilcarnitinas (C5OH y/o C6DC) con MS/MS en plasma o sangre seca. En orina, el estudio de los ácidos orgánicos mediante CG/MS muestra un perfil característico y ausencia de cetonas. El incremento de C5OH, se utiliza como marcador principal o secundario en la determinación de diferentes metabolopatías (3-MCC, BKT o HLCS). Éstas no pueden ser diferenciadas de la HMG únicamente mediante el perfil de acilcarnitinas lo que representa una limitación del método y hace necesario la realización de pruebas adicionales.

Además, el análisis es más sensible si la muestra se recoge durante un periodo de estrés metabólico, ya que suele fracasar en la detección de los fenotipos medios si la muestra se recoge en periodo asintomático. Además, el MS/MS no es capaz de diferenciar entre los fenotipos graves y leves de la enfermedad, por lo que parece probable que parte de los pacientes con esta enfermedad presenten un riesgo bajo o incluso no desarrollen clínica. Para la confirmación diagnóstica se realiza la determinación de ácidos orgánicos en orina, cuantificación plasmática de acilcarnitinas, estudio de la actividad enzimática y análisis de mutaciones. El tratamiento es común a otras acidemias orgánicas y tiene dos enfoques principales: la eliminación del metabolito tóxico y la disminución de su producción. El tratamiento de las crisis agudas se basa en la sintomatología mediante la administración de glucosa para controlar la hipoglucemia y bicarbonato para corregir la acidosis. El tratamiento preventivo consiste en evitar el ayuno, mediante una ingesta frecuente de alimentos; el control dietético mediante una dieta fraccionada con restricción de leucina, grasas y proteínas; y en algunos casos, la administración de suplementos de L-carnitina. Con tratamiento, el pronóstico es favorable en muchos pacientes, con desarrollo y crecimiento normales, pero la respuesta al tratamiento es variable y no es posible asegurar que de forma preventiva el inicio del mismo en fase de latencia impida la aparición de síntomas de por vida. En base a los datos de los programas de cribado incluidos en esta revisión, la sensibilidad de la prueba fue del 100% ya que no se registró ningún FN y la especificidad muy próxima al 100%. Para el conjunto de estudios incluidos, el porcentaje de FP fue del 0,013% y el VPP fue del 0,86%, es decir, que con una probabilidad inferior al 1% un resultado positivo indicaría enfermedad. Se observaron algunas elevaciones transitorias de C5OH que se resolvieron de forma espontánea, secundarias a deficiencias maternas de 3-MCC y debidas a la transferencia de metabolitos a través de la placenta. Las sospechas de enfermedad por elevación persistente de C5OH fueron una causa importante de FP y de rellamadas. La escasez e inconsistencia de los datos no permite realizar una estimación del número de RN potencialmente beneficiados por el cribado. Se desconoce si algún RN debutó antes de la obtención de los resultados de la prueba de cribado o cuántos hubiesen desarrollado clínica si el cribado no se hubiese realizado y cuántos realmente hubiesen precisado tratamiento.

Deficiencia de β -cetotiolasa (BKT): es una enfermedad de herencia autosómica recesiva que afecta al metabolismo de los cuerpos cetónicos y al de la isoleucina. Esta deficiencia produce la acumulación de ácidos orgánicos en sangre y orina hasta llegar a alcanzar niveles tóxicos que afectan a diferentes órganos, especialmente al sistema nervioso. Al tratarse de una enfermedad rara se desconoce su incidencia/prevalencia real, pero se

estima que afecta a menos de uno de cada 1 000 000 de recién nacidos vivos; actualmente se han descrito aproximadamente 100 casos a nivel mundial. La clínica es muy variable, oscilando desde un desarrollo normal sin episodios de cetoacidosis a retraso severo y/o muerte después de un primer episodio sin un manejo adecuado de la enfermedad. Los factores precipitantes de las crisis cetoacidóticas son situaciones de estrés metabólico como enfermedades infecciosas (gastroenteritis) que cursan con fiebre, periodos de ayuno prolongados o dieta hiperproteica. Clínicamente, presentan episodios intermitentes de acidosis metabólica grave y cetosis, acompañada de vómitos, diarrea, deshidratación, dificultad respiratoria y letargia que puede progresar al coma y/o a la muerte. Sin embargo, no existen síntomas clínicos entre episodios. El debut en periodo neonatal es poco frecuente y la primera infancia es el periodo de mayor riesgo de descompensación, debutando los pacientes hacia los 15 meses. La frecuencia de las crisis suele disminuir con la edad y son menos frecuentes a partir de la adolescencia. El cribado de la enfermedad se basa en el estudio del nivel de C5:1 y C5OH en sangre seca impregnada en papel mediante MS/MS. En orina se muestra un perfil característico de elevación de ácidos orgánicos y elevada presencia de cetonas. Existen considerables variaciones en los perfiles urinarios y plasmáticos de estos pacientes que limitan la utilidad del MS/MS. Algunos casos solo muestran alteraciones durante periodos de estrés metabólico, otros no excretan C5:1 incluso durante una crisis y, entre episodios, la cetonuria generalmente se resuelve. Para la confirmación diagnóstica se realiza la cuantificación de ácidos orgánicos en orina, cuantificación de acilcarnitinas en plasma, estudio de la actividad enzimática y análisis de mutaciones en el gen ACAT1. Para su diagnóstico diferencial es necesario descartar las enfermedades que producen cetoacidosis, especialmente la deficiencia SCOT y la hipoglucemia cetósica por su semejanza clínica y, la 2M3HBD por su semejanza en el perfil de ácidos orgánicos, entre otras. El objetivo del tratamiento es evitar el desarrollo de una cetoacidosis grave, actuando de forma conjunta sobre la dieta, mediante una restricción moderada de proteínas y prevención del ayuno prolongado y mediante la suplementación con L-carnitina. En los episodios agudos es imprescindible eliminar la cetogénesis y corregir la acidosis (administración intravenosa con glucosa y electrolitos). El tratamiento de las crisis agudas es eficaz y la mayoría de los pacientes presentan un buen pronóstico, aunque no es posible asegurar que de forma preventiva impida la aparición de síntomas. En la mayoría de los programas de cribado evaluados la sensibilidad de la prueba obtuvo un valor indeterminado ya que no se detectó ningún caso de enfermedad ni FN. La especificidad y el VPN fueron próximos al 100% y el porcentaje de FP del 0,006%. Las sospechas de enfermedad por elevación de C5OH se confirmaron como deficiencias de 3MCC por lo que se consideraron

como una importante causa de FP y de rellamadas. Se observaron 2 FN diagnosticados a los 15 meses de edad, por mostrar niveles indetectables de los marcadores de interés en periodo asintomático. No se produjo ningún cambio en el protocolo de cribado ya que los autores consideraron que los FP aumentarían a valores inaceptables. Tampoco consideraron que el diagnóstico tardío afectase gravemente a los pacientes ya que presentaron un desarrollo y situación escolar normal.

Conclusiones:

- La evidencia sobre la efectividad de los programas de cribado de las deficiencias de HMG y BKT es de baja calidad, y se basa en estudios de carácter observacional, sin grupo control, fundamentalmente series de casos.
- La acidemia 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG) dispone de un periodo de latencia suficiente para que sea factible la realización del proceso de cribado completo. Sin embargo, no se conoce con exactitud la historia natural de la enfermedad, ya que no existe una clara relación genotipo-fenotipo por lo que es muy complejo predecir qué individuos realmente desarrollaran la enfermedad. Tampoco existe evidencia suficiente que permita demostrar la efectividad del cribado en cuanto a la reducción de la mortalidad o la morbilidad, ni que sea más beneficioso la administración del tratamiento en fase de latencia que en periodo asintomático.
- El déficit de beta-cetotilasa (BKT) también dispone de un periodo de latencia adecuado ya que el debut en periodo neonatal es poco frecuente, sin embargo, no cumple algunos de los principales requisitos de implantación: enfermedad grave o importante problema de salud (incidencia/prevalencia <1:1 000 000 RN) o claro conocimiento de la historia natural de la enfermedad. Además, la evidencia sobre la utilidad de la prueba de cribado es insuficiente y presenta algunas limitaciones.
- Por último, es necesario que todos los programas de cribado, nacional y autonómicos, cumplan los objetivos, requisitos de calidad y sistema de información elaborados por el Grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública para el desarrollo del Sistema de Información sobre Cribado Neonatal, que permita realizar un correcto seguimiento y evaluación de los resultados.

Summary

Introduction: The goal of newborn screening programmes is to ensure presymptomatic identification and early treatment of treatable congenital disorders, in order to reduce morbidity-mortality and possible impairments and disabilities associated with these diseases. All newborns in the target population must be assured of equitable and universal access to such programmes, and parents must be provided with accurate information to help them with their decision-making. The introduction of tandem mass spectrometry (MS/MS) marks a radical change in newborn screening programmes that target inherited metabolic disorders because, in contrast to conventional methods, a high number of metabolic-disorder markers can now be detected by using just one analytical procedure. Even so, newborn disease screening should in no case be initiated, unless the advantages of early detection to the newborn are 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 metabolic disorders, namely, 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria and beta-ketothiolase deficiency.

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

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

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 methodology and the establishment of a screening protocol defining, among others, the primary and secondary markers to be used, and the specific cut-points for each population and laboratory. The screening protocol will determine the test's sensitivity and specificity.

3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria (HMG) is an autosomal recessive inherited disorder caused by a complete or partial deficiency of the enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase (also known as HMG-CoA lyase), implicated in ketogenesis and the latter stage of leucine metabolism. The disease's real incidence/prevalence real is unknown, and based on the screening programme data included in this review, the estimated detection rate is less than one case per 599 000 newborns (NBs). Clinical presentation is extremely variable and the genotype-phenotype correlation is difficult to establish. In general, two phenotypes have been described. There is the *neonatal form*, which represents approximately 30% of cases and is characterised by early onset, generally in the first week of life. Disease progress is marked by severe hypoketotic hypoglycaemia, hyperammonaemia, enlarged liver (hepatomegaly), vomiting, diarrhoea, dehydration, lethargy, weak muscle tone (hypotonia) and tachypnoea. If left untreated, approximately 20% of cases do not survive the first crisis and swiftly progress to coma and/or death. The *late-onset form* is more frequent, affecting patients between the 3rd and 11th months of life. It manifests as metabolic decompensation triggered by hypoglycaemia which is sometimes confused with Reye's syndrome. Repeated metabolic crises can cause severe, permanent neurological complications, leading to mental retardation, learning problems or epilepsy. In general, children are healthy between episodes. Metabolic situations that require a higher rate of protein degradation and/or activation of ketogenesis, such as foetal-neonatal transition, fasting, infections or an increase in glucose needs, usually trigger the appearance of symptoms. Diagnosis is made on the basis of the clinical and biochemical signs and symptoms presented or analysis of acylcarnitine profiles (C5OH and/or C6DC) by screening with MS/MS. In urine, the study of organic acids shows a characteristic profile and absence of ketones. Increased C5OH is used as the principal or secondary marker in the determination of the different metabolic disorders (3-MCC, BKT and HLCS). As these cannot be differentiated from 3HMG solely on the basis of acylcarnitine profiling, this amounts to a limitation of the method and means that additional tests are required. Furthermore, the analysis is more sensitive if the sample is collected during a period of metabolic stress, since the assay tends to fail to detect average phenotypes

if the sample is taken in the asymptomatic stage. In addition, MS/MS cannot differentiate between severe and mild phenotypes of the disease, rendering it likely that part of the patients with this disease may display a low risk or even not develop clinical signs and symptoms. For diagnostic confirmation purposes, the following are performed: determination of organic acids in urine; quantitation of acylcarnitines in plasma; study of enzymatic activity; and analysis of mutations. The treatment is common to other organic acidemias and has two main targets, i.e., elimination of toxic metabolites and reduction of their production. Treatment of acute crises is based on the symptomatology, through administration of glucose to control hypoglycaemia, and bicarbonate to correct acidosis. Preventive treatment consists of avoiding fasting through frequent food intake, dietary control by means of a fractional diet with restriction of leucine, fats and proteins, and in some cases, administration of L-carnitine supplements. With treatment, prognosis is favourable in many patients, with normal growth and development, but response to treatment is variable and there is no assurance that introducing it on a preventive basis during the latency period would prevent the symptoms appearing throughout life. Based on the screening programme data included in this review, the sensitivity of the test was 100%, since no FN was recorded, and specificity was close on 100%. For all studies as a whole, the percentage of FPs was 0.013% and the PPV was 0.86%, meaning that there was less than a 1% probability that a positive result would indicate disease. Some transitory elevations of C5OH, secondary to maternal 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase (3-MCC) deficiencies and owing to the transfer of metabolites through the placenta, were resolved spontaneously. Suspicions of disease due to persistent elevation of C5OH were an important cause of FPs and recalls. The paucity and inconsistency of the data meant that it was impossible to estimate the number of NBs who potentially benefited from screening. Similarly, there was no way of knowing whether some NBs experienced disease onset before obtaining the result of the screening test, or how many would have either developed clinical signs and symptoms or really needed treatment, if screening had not been conducted.

Beta-ketothiolase deficiency (BKT) is an autosomal recessive inherited disorder that affects the metabolism of ketone bodies and isoleucine. This deficiency causes organic acids to accumulate in blood and urine until reaching toxic levels that affect different organs, and the nervous system in particular. Being a rare disease, its real incidence/prevalence is unknown but it is estimated to affect less than one per 1 000 000 live births. At the present time, approximately 100 cases world-wide have been described. Clinical presentation varies widely, ranging from normal development

without episodes of ketoacidosis to severe retardation and/or death after a first episode, in the absence of appropriate disease management. The factors triggering ketoacidotic crises are situations of metabolic stress, such as infectious diseases (gastroenteritis) whose progress is marked by fever, prolonged periods of fasting or a protein-rich diet. Clinically, patients present with intermittent episodes of severe metabolic acidosis and ketosis, accompanied by vomiting, diarrhoea, dehydration, breathing difficulty and lethargy, which can progress to coma and/or death. Nevertheless, there are no clinical symptoms between episodes. Onset in the neonatal period is extremely infrequent and early infancy is the period of highest risk of decompensation, with patient onset occurring at around 15 months. Crisis frequency tends to decrease with age, with such crises being less frequent from adolescence onwards. Disease screening is based on using MS/MS to study C5:1 and C5OH levels in blood spot samples dried on filter paper. In urine, BKT shows a characteristic profile of elevation of organic acids and elevated presence of ketones. There are considerable variations in these patients' urine and plasma profiles, something that limits the usefulness of MS/MS. While some cases only show alterations during periods of metabolic stress, others do not excrete C5:1 even during a crisis; and between episodes, ketonuria is generally resolved. Diagnosis is confirmed by: quantitation of organic acids in urine; quantitation of acylcarnitines in plasma; study of enzyme activity; and analysis of mutations in the ACAT1 gene. For differential diagnosis purposes, diseases that give rise to ketoacidosis must be ruled out, especially succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency and ketotic hypoglycaemia due to their clinical resemblance, and 2M3HBD due to its similarity in the organic-acid profile, among others. The goal of treatment is to prevent development of severe ketoacidosis, by acting on diet using a combination of moderate restriction of proteins, prevention of prolonged fasting and L-carnitine supplementation. In acute episodes it is essential to eliminate ketogenesis and correct acidosis (intravenous administration with glucose and electrolytes). Whereas treatment of acute crises is effective and most patients have a good prognosis, there is no assurance that using such treatment on a preventive basis would prevent the appearance of symptoms. In most of the screening programmes assessed, test sensitivity obtained an indeterminate value, since no case of disease or FN was detected. Specificity and NPV were close on 100%, and the percentage of FPs was 0.006%. Suspicions of disease due to elevation of C5OH were confirmed as 3-MCC deficiencies, and were thus considered an important cause of FPs and recalls. Two FNs were diagnosed at 15 months of age, due to showing undetectable levels of the markers of interest in the asymptomatic stage. No changes were made to the screening protocol, as the authors considered that FPs would increase to unacceptable values. Similarly, they considered that patients

would not be severely affected by late diagnosis, since they displayed normal scholastic development and status.

Conclusions:

- Evidence of the effectiveness of HMG- and BKT-deficiency screening programmes was of low quality, and was based on observational-type studies without a control group, basically case series.
- 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria has a long enough latency period to ensure that implementation of the complete screening process would be feasible. However, the disease's natural history is not properly known because there is no clear genotype-phenotype relationship, thus rendering it extremely difficult to predict precisely what percentage of patients will really develop the disease. Similarly, there is insufficient evidence to show the effectiveness of screening in terms of reducing mortality or morbidity, or that administration of the treatment in the latency or asymptomatic stage would be more beneficial.
- While beta-ketothiolase deficiency also has an adequate latency period, inasmuch as onset in the neonatal stage is extremely infrequent, it does not fulfil some of the principal requirements for implementation, i.e., severe disease or important health problem (incidence/prevalence <1:1 000 000 RN) or clear knowledge of the natural history of the disease. Furthermore, evidence of the screening test's usefulness is not only insufficient, but also exhibits certain limitations.
- Lastly, it is essential that all screening programmes, national and regional alike, comply with the goals, quality standards and information system established by the Public Health Committee Work Group for development of the Newborn Screening Information System: this would ensure proper follow-up and assessment of results.

1 Justificación

Las alteraciones del metabolismo de los ácidos orgánicos o acidurias orgánicas son un grupo heterogéneo de enfermedades metabólicas congénitas que se caracterizan por una elevada excreción urinaria de ácidos orgánicos. Habitualmente son consecuencia de la disfunción de una etapa concreta del catabolismo de aminoácidos que se debe a una deficiente actividad enzimática. Esto genera la acumulación de ácidos orgánicos en sangre y orina hasta alcanzar niveles tóxicos, provocando alteraciones del balance ácido-base y del metabolismo intermediario.

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.

Este informe de evaluación ha sido realizado a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación, dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS), a propuesta de la Consejería de Sanidad de la Comunidad Autónoma de Galicia. Su objetivo es analizar la evidencia existente acerca de la efectividad del cribado neonatal de dos alteraciones del metabolismo de los ácidos orgánicos que afectan al metabolismo energético: deficiencia de β -cetotiolasa (BKT) y la aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG) y es continuación de los que, con el mismo título, evaluaban las siguientes enfermedades: homocistinuria, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, acidemia glutárica tipo I, acidemia isovalérica, deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga, acidemia metilmalónica, acidemia metilpropiónica, tirosinemia tipo I, deficiencia primaria de carnitina y déficits de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta y muy larga (1-3) (disponibles en la web de avalia-t: <http://www.avalia-t.sergas.es>).

El presente documento omite la introducción de los informes previos para evitar repeticiones innecesarias. Tras los objetivos y la metodología, se describen las dos enfermedades objeto de estudio, comenzando por una descripción de las características de la enfermedad (prevalencia e incidencia al nacimiento, bases moleculares y metabólicas, historia natural y características clínicas, mortalidad y morbilidad, cribado, diagnóstico, tratamiento y pronóstico) y siguiendo por la evaluación de diferentes programas de cribado. Por último, y como conclusiones finales, se contestan los 18 criterios

que figuran en el “Documento Marco sobre Cribado Poblacional” para la toma de decisiones estratégicas a la hora de implantación de programas de cribado poblacional (4).

2 Objetivos

- Evaluar la evidencia existente sobre la efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante MS/MS, 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:
 - aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG)
 - deficiencia de β -cetotilasa (BKT)

3 Metodología

3.1 Revisión de la literatura

Esta revisión sistemática de la literatura ha tomado como punto de partida cuatro informes elaborados por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalía-t) en los años 2006 (5), 2013 (1), 2014 (2) y 2015 (3). Se emplearon dos estrategias de búsqueda, una centrada en las características de la enfermedad y la otra centrada en su cribado. Para recuperar toda la información relevante de cada enfermedad (aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica y deficiencia de β -cetotiolasa), se realizaron búsquedas específicas centradas en la epidemiología, características clínicas, morbilidad, mortalidad, diagnóstico y tratamiento. Estas búsquedas se realizaron sin limitación temporal. Con el objetivo de recuperar todas aquellas publicaciones existentes sobre programas de cribado de errores congénitos del metabolismo, en febrero de 2015 se actualizó la estrategia de búsqueda utilizada en los informes previos.

Las bases de datos utilizadas fueron las siguientes:

1. Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas:

- *Cochrane Library*
- Bases de datos del *National Health Service Centre for Reviews and Dissemination: HTA (Health Technology Assessment), DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness) y NHSEED (NHS Economic Evaluation Database)*

2. Bases de datos generales:

- MEDLINE (PubMed)
- EMBASE (Ovid)
- *ISI Web of science (Web of Knowledge)*
- Scopus (Elsevier)

El proceso se completó mediante una búsqueda general en internet (páginas oficiales de los programas de cribado neonatal, de organizaciones, sociedades científicas, etc.) para aportar toda la información de interés.

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

3.2 Criterios de selección de los artículos

La selección de los estudios potencialmente relevantes fue realizada por dos investigadores de manera independiente, conforme a una serie de criterios de inclusión-exclusión previamente establecidos que se muestran en las tablas 1 y 2. Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión y consenso.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión de estudios que tratan sobre la enfermedad	
Aspecto	Criterios de inclusión/exclusión
Diseño del estudio	<p>Criterios de inclusión: revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios cuasi-experimentales, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, estudios transversales y series de casos.</p> <p>Criterios de exclusión: revisiones narrativas, artículos de opinión y estudios de un solo caso.</p>
Tipo de publicación	<p>Criterios de inclusión: artículos originales de investigación, informes de evaluación de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica y documentos consenso.</p> <p>Criterios de exclusión: cartas al director, comunicaciones a congresos, artículos de opinión y editoriales.</p>
Población de estudio	Pacientes con deficiencia de β -cetotilasa y aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (neonatos, niños o adultos).
Medidas de resultado	Estudios que evalúan la historia natural, la epidemiología, las características clínicas, el pronóstico (mortalidad, morbilidad y calidad de vida), el beneficio y los efectos adversos del tratamiento.
Intervención	-
Idioma	Castellano, inglés, francés, portugués e italiano.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión de estudios que tratan sobre programas de cribado.

Aspecto	Criterios de inclusión/exclusión
Diseño del estudio	Criterios de inclusión: revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios cuasi-experimentales, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, estudios transversales y series de casos. Criterios de exclusión: revisiones narrativas, artículos de opinión.
Tipo de publicación	Criterios de inclusión: artículos originales de investigación, informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Criterios de exclusión: cartas al director, comunicaciones a congresos, artículos de opinión y editoriales.
Población de estudio	Neonatos.
Patología	Deficiencia de β -cetotilasa y aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica.
Intervención	Cribado neonatal.
Comparación	No cribado o cribado mediante diferentes métodos.
Medidas de resultado	Tasa de detección de la enfermedad, validez analítica de la prueba de cribado (sensibilidad, especificidad y valores predictivos).
Idioma	Castellano, inglés, francés, portugués e italiano.

Fuente: elaboración propia.

3.3 Extracción de datos, síntesis y clasificación de los estudios

Los datos de los estudios que cumplieron los criterios de selección fueron extraídos siguiendo una metodología sistemática, en tablas de evidencia diseñadas específicamente que se recogen en el anexo 3.

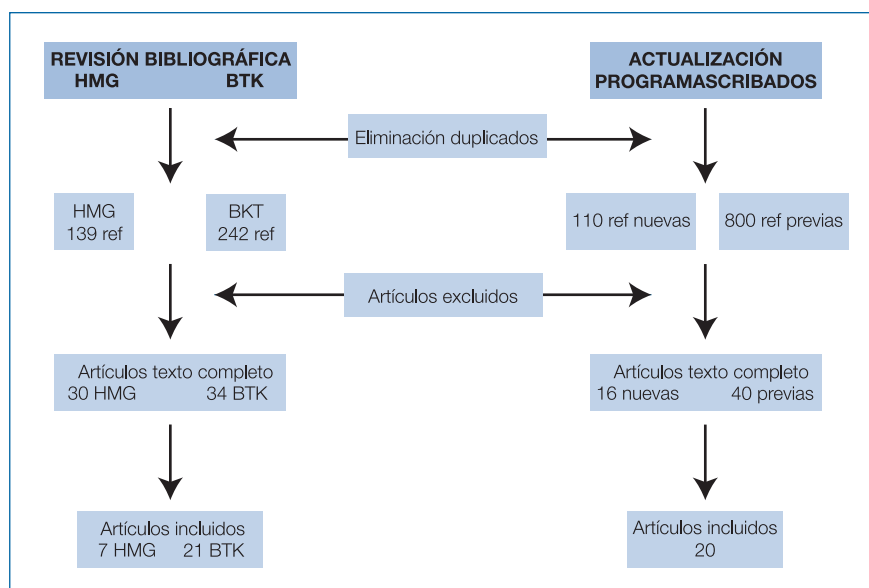
Los estudios se clasificaron según la calidad metodológica de los mismos y siguiendo una jerarquía de mayor a menor importancia, de acuerdo con la escala empleada por el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* (anexo 2) (6).

4 Resultados

En síntesis, la búsqueda centrada en programas de cribado recuperó 132 referencias bibliográficas, quedando 110 tras la eliminación de las duplicadas. En las búsquedas específicas para cada enfermedad se recuperaron 139 referencias para la deficiencia HMG y 242 para la BKT sin las duplicadas. Tras la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes, se seleccionaron para su lectura a texto completo 120 artículos que cumplían los criterios especificados en el apartado anterior. Por último, se realizó también una revisión manual de la bibliografía de los estudios incluidos para asegurar la inclusión de todos los artículos relevantes.

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

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



En búsqueda de la literatura no se recuperó ningún ECA publicado ni en marcha. Al tratarse de enfermedades raras la realización de ECAs es muy complicada, ya que el número de casos es muy limitado. Concretamente en la BKT, se incluyeron también los artículos publicados sobre un caso debido a que la incidencia de esta enfermedad es muy baja, con tasas menores a 1 caso por cada 1 000 000 RN vivos.

La mayor parte de los estudios incluidos en este trabajo son de tipo observacional y descriptivo sin grupo de comparación que presentan un nivel de evidencia bajo según la escala SIGN (6).

5 Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica

<ul style="list-style-type: none">• Número de Orphanet: ORPHA20• Sinónimos: deficiencia 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA liasa, aciduria hidroximetilglutárica, deficiencia HMG-CoA liasa, deficiencia HMGCL, deficiencia HL• Prevalencia: desconocido• Herencia: Autosómica recesiva• Edad de inicio: neonatal/infancia	<ul style="list-style-type: none">• CIE-10: E71.1• ICD-O: -• OMIM: 246450• UMLS: C1533587• MeSH: -• MedDRA: -
--	--

La aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG) es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva causada por la deficiencia de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa (HMG-CoA Liasa). Esta enzima interviene en la cetogénesis de los ácidos grasos y en la última etapa del metabolismo de la leucina, y su deficiencia reduce la capacidad de síntesis de cuerpos cetónicos y provoca la acumulación de ácidos orgánicos intermedios del metabolismo de la leucina. Los episodios agudos de la enfermedad suelen ocurrir antes del primer año de vida, especialmente en el periodo neonatal y producen una grave descompensación metabólica que cursa con acidosis metabólica e hipoglucemia con disfunción hepática e hiperamonemia que puede evolucionar al coma y a la muerte en el 20% de los casos. Bioquímicamente, la aciduria presenta un perfil urinario característico de elevación de ácidos orgánicos: 3-hidroxi-3-metilglutárico, 3-metilglutacónico, 3-metilglutárico y 3-hidroxivalérico.

5.1 Características de la enfermedad

5.1.1 Incidencia al nacimiento y prevalencia de la enfermedad

La incidencia real de la HMG es desconocida, y parece presentar una incidencia alta en Arabia Saudí y en el área mediterránea (7). En Estados Unidos el análisis de los datos procedentes del *National Newborn Screening Information System (NNSIS)* indica que entre 2001 y 2011 se diagnosticaron 16 casos de HMG. La incidencia global fue de 1:1 528 519 recién nacidos (RN) (0,06 casos/100 000 RN), destacando los estados de New Jersey y Pensilvania por presentar las mayores tasas de detección con 0,5 y 0,46 casos por cada 100 000 RN respectivamente (8). En Brasil, la HMG es la quinta

aciduria orgánica más frecuente. En un periodo de 13 años identificaron 15 casos nuevos, lo que representa el 73% del total de las acidurias orgánicas diagnosticadas (9). Por el contrario, en Dinamarca no se ha detectado ningún caso en 25 años (10, 11).

En base a los datos de los programas de cribado incluidos en esta revisión se estima que la prevalencia de la enfermedad es menor de un caso por cada 599 000 recién nacidos (RN). En España se calcula una prevalencia de 1:102 000 RN (datos cartera de servicios marzo 2015). Desde la descripción del primer caso realizada por Faull et al en 1976 (12), se han descrito alrededor de 100 casos en todo el mundo, aunque parece ser más frecuente en Arabia Saudí (13, 14), Portugal y España (15-17). En Omán, representa el 76% del total, siendo la cuarta metabolopatía más frecuente con 9 casos en 10 años cribados de forma selectiva (13). Portugal muestra una prevalencia de un caso por cada 102 554 RN (18) y de hecho prácticamente todos los casos diagnosticados en Brasil fueron de ascendencia portuguesa (9).

A nivel europeo, según los resultados de un estudio promovido por la Comisión Europea para evaluar las prácticas del cribado neonatal de las enfermedades raras en los estados miembros, la prevalencia estimada en Austria es de 1:311 000 RN y en Hungría de 1:181 288 RN. Estos datos son orientativos, ya que de los 34 países en los que se realizó el estudio, sólo 2 de los 6 que cribaron la HMG aportaron este dato que además procede de un solo año (19).

5.1.2 Bases moleculares y metabólicas de la HMG

La enzima hidroximetilglutaril CoA liasa (HMG-CoA Liasa) es codificada por el gen *HMGCL* que se localiza en el cromosoma 1 (1p36.1-p35), contiene 9 exones y 8 intrones, un total de 24 336 pares de bases y una longitud de 1,6 Kb (20). Se expresa principalmente en el hígado donde muestra su mayor actividad (100%) aunque también está presente en el páncreas (39%), testículos (24%) y riñones (16%) y en menor cantidad en el corazón (2.6%), cerebro (2%) y músculo esquelético (0.89%). Existen dos isoformas de la enzima codificadas por el mismo gen (*HMGCL*) que se localizan en la mitocondria, principalmente, y en los peroxisomas. La isoforma mitocondrial contiene 298 aminoácidos y una masa molecular de 31,5 kDa y su función es catalizar la conversión de HMG-CoA en acetoacetato y acetyl-CoA. En los peroxisomas la enzima representa entre el 16% y el 20% del total, contiene 325 aminoácidos y una masa molecular de 34,1 kDa. Es mucho más básica que la forma mitocondrial y aunque ambas tienen actividad liasa, actualmente no se conoce con exactitud su función en los peroxisomas (21, 22).

El espectro mutacional es heterogéneo, habiéndose descrito más de 48 mutaciones en más de 100 pacientes de todo el mundo. El 62% son sustituciones con cambio de sentido, el 36% sustituciones sinónimas y el 2% deleciones del marco de lectura (23). Las mutaciones con cambio de sentido se distribuyen de manera uniforme a lo largo del gen, aunque en los exones 2 y 7 se observan ciertas agrupaciones, lo que sugiere que podrían ser puntos conflictivos. Recientemente se han caracterizado dos transcripciones alternativas que contienen una deleción en el exón 5 y 6 y en los exones 5, 6 y 7, respectivamente (21).

Entre las mutaciones más frecuentes destacan: la mutación con cambio de sentido c.122G>A prevalente en Arabia Saudí, la mutación sin sentido c.109G>T, conocida como mutación mediterránea y la inserción/deleción c.504_505delCT que parece ser exclusiva de la península ibérica (tabla 3) (23, 24).

Tabla 3: Espectro mutacional más frecuente del gen HMGCL

Variante alélica	Exón	Cambio Aminoácido	Nº pacientes	Alelos mutados	Origen (nº pacientes)
c.122G>A	E2	R41Q	43	81	Arabia Saudí (40) Italia (1), Turquía (1) República Checa (1)
c.109G>T	E2	E37X	31	55	Portugal (13), España (11) Brasileño-Portugués (3), Marruecos (2), Turquía (1), Argentina (1)
c.504-505delCT	E6 E5+6	V168V/ desplazamiento marco lectura: codón 176	10	11	España (5), Brasileño- Portugués (3), Portugal (2)

Fuente de datos: Puisac B 2011 (24).

La correlación genotipo-fenotipo es difícil de establecer porque la clínica varía ampliamente entre pacientes y sólo se observan los efectos de los fenotipos más graves. Además, el comienzo de la enfermedad depende, en la mayoría de los casos, de factores externos desencadenantes (ayuno o enfermedad febril) más que a un genotipo específico (7,22). Diversos estudios indican cómo pacientes portadores de la misma mutación debutan a distintas edades y presentan diferente evolución clínica (9, 22, 25, 26). Se sugiere que los genotipos más graves, que producen una enzima inactiva, son los responsables de la aparición de la enfermedad, y que la pérdida parcial de la actividad enzimática es compatible con una función normal, lo cual dificulta el establecimiento de una correlación genotipo-fenotipo (24). Otros autores

sugieren que la actividad enzimática influye en la edad de inicio, debutando a los pocos días de vida los portadores de proteínas completamente inactivas y retrasando su inicio la actividad enzimática residual (27,28).

Esta patología presenta un patrón hereditario autosómico recesivo y afecta por igual tanto a hombres como a mujeres.

La enzima HMG-CoA Liasa cataliza la etapa final del metabolismo de la leucina y de la cetogénesis por lo que desarrolla una doble función: descompone la leucina, aminoácido presente en todos los alimentos que contienen proteína e interviene en la producción de cetonas (17). Concretamente, cataliza la hidrólisis del 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA en ácido acetoacético tras la retirada de un fragmento bicarbonado en forma de acetil-CoA, y posteriormente se transforma en 3-hidroxi-butarato y acetona. La deficiencia enzimática también reduce la capacidad de síntesis de los cuerpos cetónicos a partir del acetil-CoA procedente de la oxidación de los ácidos grasos, los glúcidos y los aminoácidos. En consecuencia, la acetil-CoA se acumula en la sangre hasta alcanzar concentraciones tóxicas. Por otra parte, también se acumulan los metabolitos derivados del metabolismo de la leucina, como los ácidos 3-hidroxi-isovalérico, 3-metil-glutárico, 3-metil-glutaónico y 3-hidroxi-3-metil-glutárico, que justificarían la acidosis metabólica presente en estos pacientes. La incapacidad del hígado para la síntesis de cuerpos cetónicos debido al bloqueo de la vía metabólica de la leucina justifica las bajas concentraciones de estos compuestos en sangre y la ausencia de cetosis es un elemento particularmente útil en el diagnóstico diferencial de esta enfermedad. Debido al doble origen metabólico del HMG-CoA, esta deficiencia puede ser considerada como un defecto congénito tanto del catabolismo de los aminoácidos como de ácidos grasos. Los órganos que con mayor frecuencia se ven afectados son el hígado y el cerebro provocando hepatomegalia, elevación de transaminasas, alteraciones de la materia blanca cerebral, epilepsia y macro-microcefalia. Se sugiere que los daños neurológicos son consecuencia de la hipoglucemia y de la ausencia de cetonas como fuente de energía alternativa a la glucosa ya que en el cerebro la expresión de la proteína y la actividad enzimática son escasas. El páncreas y el corazón también pueden verse alterados, aunque con menor frecuencia, produciendo pancreatitis o cardiomiopatía dilatada con arritmias (7, 16, 24, 29, 30).

5.1.3 Historia natural y características de la enfermedad

La presentación de la enfermedad es variable. Aunque la mayoría de los casos debutan antes del primer año de vida, especialmente en el periodo neonatal, hay pacientes asintomáticos durante algunos años o que incluso no desarrollan síntomas en toda la vida y solo se detectan tras el diagnóstico de un familiar. Como se indica en un estudio realizado en Omán, en el que se realiza un cribado selectivo, el inicio de los síntomas de todos los casos detectados se produjo entre los 7 días de vida y los 2 años de edad (13).

De forma general se han descrito dos fenotipos de la enfermedad (7, 16-18, 22, 24, 29-31):

Forma neonatal

Representa aproximadamente el 30% y se caracteriza por un inicio precoz, generalmente en la primera semana de vida. Cursa con hipoglucemia hipocetósica severa y acidosis metabólica, hiperamonemia, hepatomegalia, vómitos, diarrea, deshidratación, letargia, hipotonía y taquipnea. Las situaciones metabólicas que requieren mayor degradación de proteínas y/o la activación de la cetogénesis, como la transición fetal-neonatal, el ayuno, las infecciones, la ingesta excesiva de proteínas o el incremento de las necesidades de glucosa, suelen desencadenar la aparición de los síntomas. Sin tratamiento, aproximadamente el 20% de los casos no sobreviven a la primera crisis, que progresa rápidamente al coma y/o a la muerte.

Forma tardía

Suele presentarse durante el primer año de vida, entre los 3 y los 11 meses de edad. Afecta aproximadamente al 60% de los casos y se manifiesta como una descompensación metabólica desencadenada por una hipoglucemia que, en ocasiones, se confunde con el síndrome de Reye. Las crisis metabólicas repetidas pueden producir complicaciones neurológicas graves y permanentes que afectan especialmente a la materia blanca cerebral produciendo retraso mental, problemas de aprendizaje o epilepsia. En general, entre episodios agudos los niños están saludables. A largo plazo también se han descrito casos de cardiomiopatía dilatada con arritmias, pancreatitis, sordera o retinitis pigmentosa. En algunas ocasiones el diagnóstico se obtiene en la adolescencia o en la edad adulta, ya que los pacientes no desarrollan clínica y la enfermedad se descubre tras el diagnóstico de un familiar (17, 18, 30).

5.1.4 Mortalidad y morbilidad

Aproximadamente el 20% de los casos no sobrevive a la primera crisis metabólica, ya que ésta evoluciona rápidamente con convulsiones, problemas respiratorios, coma y muerte. Entre episodios de descompensación, los pacientes no suelen presentar clínica, pero las crisis repetidas pueden causar daños cerebrales permanentes que originan retraso mental o dificultades en el aprendizaje. La resonancia magnética cerebral con frecuencia detecta alteraciones en la intensidad de la señal de la materia blanca cerebral, del tálamo y del ganglio basal (22). A largo plazo, algunos casos desarrollan cardiomiopatía hipertrófica, arritmias, hepatomegalia, pancreatitis, macrocefalia, pérdida de audición y/o de visión.

Una de las series de mayor tamaño en la que se describe la enfermedad es la de Vargas et al (9) que incluyó 15 pacientes con diagnóstico confirmado de HMG durante un período de 13 años. El 53% de los pacientes debutó antes del primer año de vida y de éstos el 25% antes del primer mes, el 33% en la infancia (1,5-3 años) y el 13% en la adolescencia (12 y 17 años). La clínica incluyó hipoglucemia (80%), convulsiones (66%), acidosis metabólica (60%), vómitos (40%), hepatomegalia (33%), hiperamonemia y coma (20%), alimentación deficiente, dificultades respiratorias, retraso del desarrollo y aciduria (13%) y sepsis, apnea e hipotonía (6%). Todos los pacientes fueron sometidos a tratamiento pero el 20% falleció durante el curso de una crisis metabólica a los 6 meses, 12 meses y 18 años. Los supervivientes mejoraron con el tratamiento y presentaron un seguimiento favorable.

En el estudio de Muroi et al (27) se describen 5 pacientes de origen japonés. Dos de ellos presentaron síntomas en el primer y segundo día de vida cursando con vómitos y somnolencia y, con convulsiones e hipotonía, respectivamente. Otro paciente presentó vómitos, letargia y convulsiones a los 7 meses y los dos últimos convulsiones, coma y somnolencia a los 14 y 15 meses de edad respectivamente. A los 3-9 años de edad, todos mostraron un desarrollo normal excepto uno que desarrolló porencefalia a los 4 años.

El resto de las series publicadas son sólo descripciones de un único caso.

5.1.5 Cribado de la enfermedad

El cribado de la enfermedad se realiza mediante espectrometría de masas en tándem, método con el que se analiza el perfil de acilcarnitinas en la muestra de sangre seca impregnada en papel. Se utiliza como marcador principal la elevación de 3-hidroxi-isovalerilcarnitina (C5OH), que generalmente se valora conjuntamente con la elevación de 3-metilglutarilcarnitina (C6-DC). Algunos programas de cribado también consideran indicativo las relaciones C5OH/C8, C5OH/C0 o C5OH/C2 (10, 32, 33) o la elevación conjunta de C5OH y C4-DC (34) que utilizan como marcadores adicionales. En el caso de que el procedimiento analítico se realice sin derivatización, el marcador primario es el conjunto de C5OH\C4DC, ya que no es posible la medición de C5OH y C4DC de forma aislada. En la tabla 4 se resume la edad de cribado y los umbrales de detección utilizados en los estudios incluidos en esta revisión.

Un aspecto de especial importancia es el momento de la toma de muestra ya que la concentración de algunos marcadores puede variar fisiológicamente en el periodo neonatal (35). En prácticamente todos los estudios incluidos, el momento de la toma de muestra es similar, entre el segundo y tercer día de vida, salvo los estudios de Vilarinho et al (36), Yamaguchi et al (37), Schulze et al (38) y Lund et al (10) que llegan al alcanzar el 6º, 7º y 9º día respectivamente. Los dos últimos programas son experiencias piloto y únicamente uno de ellos (38) adelanta posteriormente la toma de muestra al 2º-3º día (39) al igual que el programa gallego de cribado de metabolopatías que también adelanta la toma de muestra a partir del año 2002 (40, 41). Destacar además los programas de Massachusetts (42) y Carolina del Norte (43) por realizar la toma de muestra en función del peso y a las 24 horas de vida, con independencia de la edad gestacional o estado de alimentación, respectivamente.

Otros aspectos que potencialmente podrían influir en los resultados son la prematuridad, el peso al nacer, la nutrición parenteral, las transfusiones y/o el tipo de alimentación. Estas particularidades fueron consideradas en 7 programas que establecieron un protocolo específico, en el que recogen una segunda muestra de sangre seca a los 10-14 días o incluso al mes de vida en el caso de RN prematuros (<32 semanas) (33, 39, 44, 45) o al iniciar la alimentación oral (10). La Marca et al (46) y Lim et al (32) recogen dos muestras adicionales a los 15 y 30 días en caso de RN prematuros. En caso de nutrición parenteral o de transfusión, recogen una muestra adicional a las 48 horas de finalizar la nutrición o a los 7 días de realizar la transfusión (46).

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

Estudio	Periodo estudio	Edad de cribado	Puntos de corte ($\mu\text{mol/l}$)
Lim et al 2014 (32)	2006-2014	>24h	$\uparrow\text{C5OH/C8}>10,0$
Programa gallego de cribado de metabolopatías (40, 41, 47)	2000-2014	Hasta Dic 2002: 5 ^o -8 ^o día Dic 2002-2013: 3 ^o día/48h tras la ingesta proteica	C5OH>0,46 C6DC -
Lund et al 2012 ^a (10)	2002-2006	96-216h (piloto) (4 ^o -9 ^o día)	Primario: C5OH>1,1 U Secundario: C5OH/C0>0,028 o C6DC>0,19 U
Lindner et al 2011 (38, 39)	1999-2009	<2002: 3 ^o -5 ^o día \geq 2002: 36-72h	C5OH>1
Sahai et al 2011 (48)	2006-2008	24-72h ^b	Primario: C6DC>0,12 Secundario: C5OH>0,8
Kasper et al 2010 ^c (33)	2002-2009	36-72h	Primario: $\uparrow\text{C5OH}$ Secundario: $\uparrow\text{C5:1}$ Relación: $\uparrow\text{C5OH/C2}$ $\uparrow\text{C5:1/C2}$
Loukas et al 2010 (44)	2007-2009	72h	C6DC>0,27 C5OH>1,04
Niu et al 2010 (45)	2000-2009	48h o 24h tras la 1 ^a ingesta	<i>Borderline</i> : C5OH \geq 0,75/0,6/- <i>Positivo</i> : C5OH \geq 1,25/1,5/-
Vilarinho et al 2010 (36)	2005-2008	72-144h (3 ^o -6 ^o día)	C5OH>1 y C6DC>0,07
Wilcken et al 2009 (49, 50)	1998-2012	48-72h	C5OH>1,5
La Marca et al 2008 (46)	2002-2008	48-72h	Primario: C5OH>0,57 Secundario: C6DC>0,2
Torres-Sepúlveda et al 2008 (51)	2002-2004	24-48h	C5OH>0,8
Yamaguchi et al 2008 (37, 52)	1997-2007	120-144h (5 ^o -6 ^o día)	-
Frazier et al 2006 (43)	1997-2005	>24h	<i>Borderline</i> : C5OH>1,37 <i>Diagnóstico</i> : C5OH >2,60 \pm C6DC ^d
Yoon et al 2005 (53)	2001-2004	48-72h ^f	C5OH>0,38 C6DC
Comeau et al 2004 (42, 54)	1999-2003	1999-2001: 1 ^o -3 ^o día >2001: peso \geq 2 500g	Primario: C5OH>0,8 Secundario: C6DC>0,12
Schulze et al 2003 (38)	1998-2001	72-168h (3 ^o -7 ^o día ^g)	C5OH>1

Fuente: elaboración propia. U: unidades arbitrarias.

a: Los marcadores utilizados son comunes para la 3-MCC, HMG, 3-MGCH y deficiencia múltiple de carboxilasas (HLCS). Los puntos de corte para el periodo 2002-2003, establecidos de forma inicial como parte del estudio piloto.

b: El 60% de las muestras se tomaron entre el 1-3 día de vida durante la estancia hospitalaria. El 40% se recogieron cuando el RN acudía al hospital en su visita rutinaria, y el 2% proceden de RN<1,5kg al nacer o de la UCI. Se utilizaron los puntos de corte del programa de cribado de Massachusetts (54).

c: Los marcadores utilizados son comunes para la 3-MCC, HMG, MHDB, BKT, 3MGA y HLCS.

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

e: Excluido del panel definitivo.

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

g: Aproximadamente el 1% de las muestras proceden de RN prematuros. Edad media de recogida de muestras 5^o día, con el 0,88% antes del 3^o y el 1,65% después del 7^o.

A excepción del estudio de Sahai (48), todos los programas incluidos en esta revisión utilizan como marcador principal de cribado la concentración de C5OH, realizando su cuantificación en muestra de sangre seca impregnada en papel, sin embargo existe cierta variabilidad con respecto a su uso:

- 5 programas consideran solo su elevación aislada (\uparrow C5OH) con umbrales que oscilan entre 0,8 y 1,5 $\mu\text{mol/L}$ (38, 39, 43, 45, 49, 51). Entre ellos, destacar los programas de Taiwán (45) y de Carolina del Norte (43) porque establecen dos umbrales de corte, uno límite y otro positivo o diagnóstico.

- 4 programas consideran la elevación conjunta de C5OH y de C6DC (36, 40, 44, 53), con umbrales que oscilan entre 0,46-1,04 $\mu\text{mol/L}$ y entre 0,07-0,27 $\mu\text{mol/L}$ respectivamente.

- 4 programas utilizan la C5OH como marcador primario de cribado y como secundarios o adicionales, la concentración de C6DC, o de C5:1 y/o diferentes cocientes (C5OH/C0, C5OH/C2, C5:1/C2) (10, 33, 42, 46).

Los marcadores principales o primarios se espera que se detecten de manera consistente con su enfermedad asociada, mientras que los secundarios o adicionales añaden credibilidad o ayudan a la diferenciación diagnóstica.

El incremento de C5OH, es decir, de la hidroxil-isovalerilcarnitina y de su isómero 2-metil-3-hidroxibutirilcarnitina, se utiliza también como marcador principal o secundario en la determinación de diferentes patologías como la 3-metilcrotonilglicinuria (3-MCC), la deficiencia de beta-cetotiolasa (BKT), la deficiencia de holocarboxilasa sintasa (HLCS) o la deficiencia de 3-hidroximetilglutaril-CoA liasa (HMGL) entre otras. Estas patologías no pueden ser diferenciadas de la aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica únicamente mediante el perfil de acilcarnitinas, lo que representa una limitación del método y hace necesaria la realización de pruebas adicionales, como el análisis de ácidos orgánicos en orina (31, 33, 55, 56).

En el estudio de Lim et al (32), la C5OH es común para la detección de BKT, HMG, 3-MCC y MCD y para diferenciar unas de otras utilizan distintos cocientes. En el caso de la HMG utilizan la relación C5OH/C8, mientras que en Galicia, Grecia y Portugal (36, 40, 44) consideran indicativo la elevación conjunta de C5OH y C6DC para diferenciarlas del resto (3-MCC, 3MGA, MHBD y HLCS). En Carolina del Norte, durante los dos primeros años del programa (experiencia piloto), también se utilizaba la elevación conjunta de C5OH y C6DC para diferenciar la deficiencia de HMG de las

deficiencias de 3-MCC, MCD y 3-MGA, pero finalmente el nivel de C6DC no se incluyó en el programa definitivo (43). En Dinamarca (10), se utiliza como marcador principal la C5OH y dos cocientes adicionales, pero todos son comunes para la detección de 4 enfermedades: 3-MCC, HMG, 3MGCH y HLCS. En los programas de Taiwán (45) y Alemania (38, 39) la C5OH es el marcador principal de tres patologías (HMG, 3-MCC y HLCS) y no utilizan marcadores adicionales para su discriminación.

Esta situación refleja la falta de estandarización que existe en los algoritmos de cribado y en los umbrales de corte utilizados por los laboratorios.

A nivel internacional existe una gran variabilidad en cuanto a la decisión de incluir la deficiencia de HMG en los paneles de cribado. En EE.UU y en Australia, el cribado se realiza de forma rutinaria en todo su territorio, mientras que en Canadá se realiza en 9 de sus 15 provincias (57-60). En Europa, el cribado neonatal de la deficiencia de HMG se realiza en Austria, Hungría, algunas regiones de Italia, Holanda, Portugal, España e Islandia (19, 61).

En España, el cribado de HMG se realiza en 6 comunidades autónomas mediante MS/MS: Andalucía, Cataluña, Extremadura, Galicia, Madrid y Murcia (información facilitada por la Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad).

5.1.6 Diagnóstico

Se realiza en base a la clínica y a la bioquímica presentes (hipoglucemia, hipocetonemia y acidosis metabólica) o mediante el cribado neonatal. En orina, el estudio de los ácidos orgánicos muestra un perfil característico de elevación de los ácidos 3-hidroxi-3-metilglutárico, 3-hidroxi-isovalérico, 3-metilglutárico y 3-metilglutacónico y ausencia de cetonas. Éstos se excretan en grandes cantidades durante las crisis metabólicas (10-100 veces los niveles normales), y disminuyen marcadamente sin desaparecer durante estabilidad clínica. Se observan alteraciones de la función hepática, del tiempo de protombina y del nivel de bilirrubina, aminotransferasas e hiperamonemia. En sangre están elevados los niveles de amonio, de transaminasas hepáticas, de bilirrubina y el tiempo de protombina (22, 24). Durante una crisis aguda, en ocasiones, también están elevadas las concentraciones de 3-metilcrotonilglicina y de los ácidos glutárico y adípico (7, 22).

El análisis es más sensible si la muestra se recoge durante un periodo de estrés metabólico, como el ayuno, ya que suele fracasar en la detección de los fenotipos medios si dicha muestra se recoge cuando el paciente presenta buen estado fisiológico.

La determinación exclusiva del perfil de metabolitos en sangre no siempre es adecuada para diferenciar la deficiencia de HMG de la aciduria metilglutacónica.

El diagnóstico de confirmación se realiza mediante la cuantificación de ácidos orgánicos en orina mediante cromatografía de gas acoplada a espectrómetro de masas (GC/MS) (aumento de los ácidos 3-OH-metilglutárico, 3-OH-isovalérico, 3-metilglutacónico y 3-metilcrotonilglicina); cuantificación de acilcarnitinas (C5-OH y C6-DC) en plasma/suero mediante MS/MS; determinación de la actividad enzimática de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA liasa en linfocitos, fibroblastos de piel cultivado o biopsia hepática (<5% respecto a controles) y análisis de las mutaciones en el gen *HMGCL*, cuya información obtenida es muy relevante para el consejo genético familiar y el diagnóstico prenatal (7, 30, 56).

Para realizar el diagnóstico prenatal es necesario medir el ácido 3-hidroxi-3-metilglutárico del líquido amniótico y realizar un análisis de la actividad de la enzima HMG-CoA liasa en cultivos de células amnióticas o de vellosidades coriónicas y/o un estudio molecular. También es posible utilizar una muestra de orina de la madre durante el tercer trimestre del embarazo (a partir de la semana 23) (7, 17, 18, 24).

Como ya se ha comentado, la elevación de la C5-OH se presenta en varias alteraciones metabólicas, por lo que se debe establecer el diagnóstico diferencial con la deficiencia de 3-metilcrotonil CoA carboxilasa (3-MCC), de 3-metilglutaconil CoA hidratasa (MGA), aciduria 2-metil-3-hidroxi-3-butanóica (MHBD), la deficiencia de beta-cetotiolasa (BKT), la deficiencia de biotinidasa, o la deficiencia múltiple de carboxilasas (MCD) (56).

5.1.7 Tratamiento

El abordaje terapéutico es común a otras acidemias orgánicas y tiene dos enfoques principales: la eliminación del metabolito tóxico y la disminución de su producción. Para maximizar la eliminación es fundamental mantener un estado de hidratación adecuado y se puede recurrir a detoxificadores fisiológicos. La disminución de la producción del metabolito tóxico se obtiene limitando el aporte de su sustrato, en este caso del aminoácido

leucina, mediante la restricción de la ingesta de proteínas y mediante la prevención de su metabolismo con un aporte calórico adecuado (7, 17, 18, 22, 30, 31, 62-64):

Tratamiento de las crisis agudas

Se basa en la sintomatología y consiste en la administración intravenosa de glucosa para controlar la hipoglucemia, y de bicarbonato para corregir la acidosis. Algunos pacientes también pueden requerir respiración asistida.

Tratamiento preventivo o de mantenimiento

- Evitar el ayuno, mediante una ingesta frecuente de alimentos para evitar las crisis metabólicas, generalmente cada 4-6 horas y especialmente durante la noche. La frecuencia de la alimentación se va adaptando durante el crecimiento.
- Control dietético mediante una dieta fraccionada. Su objetivo es reducir la formación de metabolitos tóxicos mediante la restricción del aporte de leucina con cantidades limitadas de grasas y de proteínas y mayor aporte de carbohidratos. Se realiza de forma individualizada en función de la edad, de la velocidad de crecimiento y de la actividad de la enzima residual. También existen alimentos médicos especiales (harinas, pastas, arroces, ...) bajos en proteínas y leches de formulación especial libres de leucina.
- Medicamentos: en algunos casos se administran suplementos de L-carnitina que favorecen la eliminación urinaria de los ácidos orgánicos potencialmente tóxicos, y la prevención del desarrollo de cardiomiopatía.

Sin tratamiento, aproximadamente el 20% de los RN con deficiencia de HMG no sobreviven a la primera crisis metabólica, pero con un tratamiento médico inmediato, los niños que han presentado síntomas presentan mejor pronóstico y grandes posibilidades de tener un desarrollo y crecimiento normales. Algunos autores consideran que el tratamiento presintomático de la enfermedad puede llegar a prevenir muchas de las descompensaciones agudas y de sus posibles secuelas (62). Sin embargo, la respuesta al tratamiento es variable (65) y se han descrito casos en los que a pesar de mostrar una buena adhesión al mismo desarrollan episodios repetidos de hipoglucemia o crisis metabólicas que pueden llegar a causar daños cerebrales y producir retraso mental, dificultades en el aprendizaje, pérdida de visión y de audición e incluso la muerte (17, 18, 22, 24, 27, 66).

Muchos casos diagnosticados por cribado neonatal y tratados adecuadamente se han mantenido asintomáticos durante años, aunque no es posible asegurar que el tratamiento preventivo impida la aparición de síntomas de por vida. También se desconoce que pacientes hubiesen desarrollado clínica si el cribado neonatal no se hubiese realizado.

5.2 Evaluación de diferentes programas de cribado de la enfermedad

5.2.1 Tasa de detección de la enfermedad

En la tabla 5 se resume la tasa de detección al nacimiento del déficit de 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA liasa (HMGL), teniendo en cuenta los resultados de los diferentes programas y estudios de cribado incluidos en esta revisión, y se expresa como el número de neonatos a los que se precisa realizar la prueba para detectar un caso de enfermedad.

Para el conjunto de programas de cribado evaluados en los últimos 14 años se han detectado por MS/MS un total 12 casos, de los que el 58% son de procedencia europea. Además, los casos de HMG fueron detectados únicamente en 7 de los 22 programas de cribado incluidos en esta revisión. Globalmente, se registraron 14 sospechas de HMG por elevación de C5OH que no pudieron ser confirmadas porque el diagnóstico fue difícil de alcanzar ya que la C5OH era el marcador principal de varias enfermedades (HMG, HLCS y 3-MCC) (10, 38). Estos resultados son aproximados, teniendo en cuenta, además, el posible solapamiento entre los estudios de algunos países (38, 39, 43, 67), que los resultados publicados proceden de un escaso número de centros y que la cobertura poblacional en algunos de ellos no fue del 100% por tratarse de programas voluntarios. También, hay que tener en cuenta que ciertos programas indican el número global de enfermedades que criban pero no detallan el panel completo, y aportan sólo los resultados de las enfermedades que detectan. De esta manera, si no detectan ningún caso de enfermedad, no es posible saber con seguridad si criban o no una determinada enfermedad.

La tasa estimada de detección global mundial mediante programas de cribado poblacionales es de 1 caso por cada 608 379 nacimientos, es decir, 0,16 casos por cada 100 000 RN. En Europa, la incidencia de deficiencia de HMG es de 1 caso por cada 457 139 nacimientos (0,22 por 100 000), similar a la de Asia, siendo las mayores de las 5 áreas geográficas analizadas. El resultado más llamativo procede del programa de cribado realizado en

México (51) con una tasa de 2,36 casos por 100 000 RN, que se debe a la baja cobertura del mismo (20% del total de nacimientos) y que tiende a sobrestimar los resultados. En el resto de programas de cribado, las tasas de detección oscilaron entre 0,09 casos/100 000 RN obtenida en Alemania (39) y 0,95 casos/100 000 RN en Portugal (36) debido a que este último país es una zona de elevada prevalencia. Por el elevado número de RN cribados y por presentar la menor incidencia destaca el estudio alemán realizado por Lindner et al (39).

Tabla 5. HMG: 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						
Programa gallego de cribado de metabolopatías (40, 41, 47)	España (Galicia)	2000-2014	1	311 609	1:311 609	0,32
Programa de cribado de Murcia 2012 (68)	España (Murcia)	2007-2010	0	71 595	-	-
Programa de cribado de Andalucía 2011 (69)	España (Andalucía)	2010-2011	0	93 093	-	-
Lund et al 2012 (10)	Dinamarca, Islas Feroe, Groenlandia	2002-2006	0	245 747	-	-
Lindner et al 2011 (39)	Alemania (3 estados) ^a	1999-2009	1	1 084 195	1:1 084 195	0,09
Kasper et al 2010 (33)	Austria	2002-2009	2	622 489	1:311 245	0,32
Loukas et al 2010 (44)	Grecia	2007-2009	0	45 000	-	-
Vilarinho et al 2010 (36)	Portugal	2005-2008	3	316 243	1:105 414	0,95
La Marca et al 2008 (46)	Italia (Toscana)	2002-2008	0	160 000	-	-
Schulze et al 2003 (38)	Alemania (Baden-Württemberg)	1998-2001	0	250 000	-	-
Total Europa			7	3 199 971	1:457 139	0,22
AMÉRICA						
Torres- Sepúlveda et al 2008 (51)	México (Nuevo León)	2002-2004	1	42 264	1:42 246	2,36
Frazier et al 2006 (43)	Estados Unidos (Carolina Norte)	1997-2005	0	944 078	-	-

Estudio	Lugar	Periodo estudio	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN
Comeau et al 2004 (42)	Estados Unidos (Massachusetts)	1999-2003	0	318 535	-	-
Naylor et al 1999 (67)	Estados Unidos (Pensilvania, Ohio, Carolina del Norte y Luisiana)	1992-1999	1	687 630	1:687 630	0,15
Total América			2	1 992 507	1:996 254	0,10
ASIA						
Lim et al 2014 (32)	Singapur	2006-2014	0	177 267	-	-
Sahai et al 2011 (48)	India (Andhra Pradesh)	2006-2008	0	4 870	-	-
Niu et al 2010 (45)	Taiwán	2000-2009	0	592 717	-	-
Yamaguchi et al 2008 (37)	Japón	1997-2007	3	606 380	1:202 127	0,49
Yoon et al 2005 (53)	Corea del Sur	2001-2004	0	79 179	-	-
Total Asia			3	1 460 413	1:486 804	0,20
OCEANIA						
Wilson et al 2012 (70)	Nueva Zelanda	2006-2009	0	185 000	-	-
Wilcken et al 2009 (49)	Australia	1998-2002	0	461 500	-	-
Total Oceanía			0	646 500	-	-
ORIENTE MEDIO						
Abdel-Hamid et al 2007 (71)	Kuwait	2004-2006	0	1 158	-	-
Total Oriente Medio			0	1 158	-	-
TOTAL MUNDIAL			12	7 300 549	1:608 379	0,16

Fuente: elaboración propia.

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

Las experiencias piloto de algunos países como Dinamarca (10), Alemania (38, 39) o Austria (33, 72), en las que inicialmente se realizaba el cribado de la deficiencia de HMG, sirvieron para el desarrollo e implementación de sus programas definitivos, de los que la HMG fue finalmente excluida. En un inicio, en Alemania se cribaban todas las enfermedades recomendadas en los EEUU, pero a partir del año 2004 en que se regularon oficialmente las enfermedades a incluir, se excluyeron, entre otras, la HMG (73). En Austria, el programa de cribado se amplió en el año 2002 y tras 8 años de experiencia detectaron 2 casos de HMG.

Actualmente, este programa incluye 25 enfermedades metabólicas pero no la deficiencia de HMG (72). Recientemente, el Consejo de Salud de los Países Bajos ha emitido una recomendación sobre la incorporación de 14 enfermedades a su programa de cribado neonatal, entre las que no se encuentra la HMG (74). En Estados Unidos (75), por el contrario, la HMG se considera una enfermedad principal (*core condition* o *primary target*), es decir, una enfermedad que se considera tratable y que presenta un buen pronóstico si se detecta y trata de forma temprana. Además, su cribado es obligatorio en todos sus estados (57). Los departamentos de salud de países como Australia (76), Nueva Zelanda (77) o Singapur (78) también incluyen la HMG en sus programas.

En lo que se refiere a España sólo se tienen datos de 3 de las 6 CC.AA. que realizan el cribado de HMG y desde el año 2000 únicamente se ha detectado un caso en el programa de cribado de Galicia. Este caso estaba asintomático en el momento del diagnóstico, aunque presentó algunos episodios de descompensación moderados en el periodo neonatal y a la edad de un año y, a los 6 años desarrolló una descompensación más grave con insuficiencia renal que precisó su ingreso en la UCI. Actualmente recibe tratamiento y presenta buen estado de salud, con un desarrollo psicomotor e intelectual normal (40, 47). Otro caso fue detectado en Cataluña tras el cribado de 118 000 RN (periodo 2013-2014) y presentado en el IV Congreso Nacional de la Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE), aunque no ha sido incluido en la tabla 5 por no cumplir los criterios de selección.

5.2.2 Sensibilidad y especificidad de la prueba

En las pruebas diagnósticas, la sensibilidad indica la utilidad de la prueba para identificar a las personas enfermas, es decir, la proporción de individuos enfermos que presentan un resultado positivo. Por el contrario, la especificidad es la capacidad de la prueba para detectar individuos sin la enfermedad y por tanto indica la proporción de individuos sanos que presentan un resultado negativo. Las pruebas de cribado no son pruebas diagnósticas definitivas, sino que clasifican a las personas en función del riesgo de padecer una enfermedad. Por esta razón, todas las muestras que obtienen un resultado positivo en la prueba inicial de cribado son enviadas a confirmación diagnóstica.

En la tabla 6 se recogen los valores de sensibilidad y especificidad de aquellos programas y estudios de cribado que aportan los datos necesarios. Como se puede observar, la sensibilidad fue del 100% ya que no se registró ningún falso negativo (FN) y la especificidad muy próxima al 100%.

Tabla 6. HMG: Sensibilidad y Especificidad de los programas de cribado

Estudio	Población cribada	Marcador cribado	Sens.	Esp.
Programa Gallego (40)	210 165	C5OH y C6DC	100	99,99
Lindner et al 2011 (39)	1 084 195	C5OH	100	-
Kasper et al 2010 (33)	622 489	Primario: \uparrow C5OH Secundario: \uparrow C5:1 Cociente: \uparrow C5OH/C2 \uparrow C5:1/C2	100	-
Vilarinho et al 2010 (36)	316 243	C5OH y C6DC	100	-
Torres-Sepúlveda et al 2008 (51)	42 264	C5OH	100	99,99
Frazier et al 2006 (43)	239 415 ^a	Límite: C5OH Diagnóstico: C5OH	-	99,99
Comeau et al 2004 (54)	164 000 ^b	Primario: C5OH Secundario: C6DC	-	99,97

Fuente de datos: elaboración propia.

Esp.: Especificidad; Sens.: Sensibilidad.

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

b: Periodo 1999-2001.

Entre los diferentes programas de cribado incluidos, se observó cierta heterogeneidad en cuanto a la utilización de la C5OH como marcador. Tres programas consideraron indicativa de deficiencia de HMG la elevación de C5OH de forma aislada (39, 43, 51), tres la utilizaron de forma conjunta con la C6DC (36, 40, 54) y uno la utilizó como marcador principal asociada a la C5:1 y a diferentes cocientes como marcadores secundarios (33). Al analizar estas diferencias no se observó ningún impacto en la sensibilidad y especificidad de la prueba, aunque hay que interpretar estos datos con cautela ya que de los 20 estudios incluidos tan solo 7 aportaron los datos necesarios.

En cuanto al protocolo de cribado, la mayoría de los estudios utilizaron la misma estrategia, aunque con ligeras diferencias. Si el resultado de la primera prueba superaba el punto de corte, se analizaba por duplicado la misma muestra, y si se repetía el positivo en esta segunda prueba, se enviaba a confirmación diagnóstica (33, 39, 40, 42, 51).

Destacar el programa de cribado de Frazier et al (43) realizado en Carolina del Norte, por ser el único en establecer dos puntos de corte, uno positivo o *borderline* y otro diagnóstico. Si el primer resultado era mayor o igual al corte diagnóstico, se derivaba de inmediato a confirmación, pero si éste era mayor que el positivo pero menor que el diagnóstico se repetía la toma de muestra y se enviaba a confirmación si volvía a estar fuera del rango normal. La elevación de C5OH se consideró indicativa de varias

enfermedades metabólicas, entre ellas, la HMG. Se enviaron a confirmación diagnóstica 16 muestras, 11 por superar el límite diagnóstico y 5 por superar dos veces el límite *borderline*. Se confirmaron 10 casos, aunque ninguno de HMG.

En el programa gallego de cribado (40) se obtenía simultáneamente una muestra de sangre y otra de orina. Si el resultado en sangre estaba alterado, se reanalizaba nuevamente la muestra de sangre y paralelamente se analizaba la de orina. En cuanto a la estrategia de cribado, se consideró la elevación simultánea de C5OH y de C6DC indicativa de HMG exclusivamente. Estas diferencias no parecen haber influido en los resultados ya que son acordes a los obtenidos en los demás programas.

5.2.3 Tasa de falsos positivos y VPP

La tasa de falsos positivos de un programa de cribado se expresa como el porcentaje de pacientes que obtienen un resultado positivo en la prueba y en los que sin embargo las pruebas de confirmación descartan la presencia de la enfermedad. En este trabajo, para poder realizar una comparación objetiva entre estudios, se ha considerado falso positivo a todo recién nacido que obtiene un resultado normal en las pruebas de confirmación después de obtener un resultado positivo en el proceso de cribado.

En los programas de cribado neonatal, el incremento de C5OH se utiliza como marcador principal o secundario en la determinación de diferentes patologías, y en ocasiones, no se establecen marcadores y/o cocientes específicos para diferenciar unas de otras. Además, algunos de estos estudios muestran los resultados de forma combinada para estas enfermedades, principalmente la HMG, 3-MCC y MCD. Para poder realizar su comparación, los casos confirmados de estas patologías no se han tenido en cuenta.

En la tabla 7 se puede observar el número absoluto y porcentaje de falsos positivos en los diferentes programas de cribado. Para el conjunto de estudios incluidos, el porcentaje de FP específico para la HMG fue del 0,013%, es decir, 13 RN en un centro que criba 100 000 neonatos al año. Para Rinaldo et al (79), la tasa de falsos positivos de un programa de cribado no debería superar el 0,3%, por lo que el valor obtenido se puede considerar aceptable.

Se observaron tres elevaciones transitorias del marcador de interés (C5OH), secundarias a deficiencias maternas de 3-MCC y debidas a la

transferencia de metabolitos a través de la placenta. Estas elevaciones se resolvieron de manera espontánea y permitieron el diagnóstico de tres casos maternos de 3-MCC no diagnosticados previamente (40, 51). En el programa de cribado de Schulze et al (38) se detectaron 11 pacientes asintomáticos con elevación persistente de C5OH que no pudieron ser confirmados. Según sus autores, este grupo de pacientes representó la principal proporción de sospechas de enfermedad sin confirmación. Reseñar que en este programa no se utilizaron marcadores y/o cocientes adicionales para diferenciar unas enfermedades de otras. En el programa de cribado de Massachusetts (42, 54) también se mencionan como causas de FP los RN en oxigenación extracorpórea y la disfunción pulmonar o renal.

En el estudio de Frazier et al (43), la elevación de C5OH y de C6DC se consideraba inicialmente indicativa de deficiencia de HMG, pero posteriormente la C6DC se excluyó del panel definitivo. En este estudio se utilizaron dos puntos de corte, uno diagnóstico y otro límite, enviándose a confirmación diagnóstica todas las muestras que obtuviesen un resultado diagnóstico o dos límite. Veintiséis muestras superaron el umbral límite en la primera prueba: la mayoría se normalizaron en la repetición de la prueba sobre la misma muestra, por lo que sólo se enviaron a confirmación diagnóstica 5 casos de los que se confirmaron 3 casos pero ninguno de HMG. En el caso del umbral diagnóstico, 11 muestras dieron positivo confirmándose 7 casos de 3-MCC.

En el estudio de Lund et al (10), el cribado de la HMG se inició en 2002 y terminó en octubre de 2006 por lo que no se incluyó en el programa de cribado definitivo. El algoritmo de detección del incremento de C5OH se modificó durante la realización del estudio: hasta octubre de 2006, la elevación conjunta de C5OH y de un marcador adicional (C5OH/C0 o C6DC) se consideraba indicativo de 3MCCD, HMG, MGCHD o HLCSD. Sin embargo, a partir de 2006 solo se realizó el cribado de la deficiencia de holocarboxilasa (HLCS), de forma que las muestras que indicaban un incremento de C5OH se sometían a un análisis de segundo nivel (secuencia de HLCS). Durante todo el periodo de estudio (2002-2011), 38 RN mostraron elevación de C5OH y de algún marcador adicional confirmándose el diagnóstico de 3 casos de HLCSD, 1 de MGCHD y 12 de 3-MCCD.

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

Estudio	Población cribada	Marcador cribado	VP	FP	%FP	VPP
Lund et al 2012 (10)	245 747	C5OH C5OH/C0 o C6DC	0	7	0,0028	0
Programa gallego (40)	210 165 ^a	C5OH C6DC	1	6 ^b	0,0028	14,3
Niu et al 2010 (45)	592 717	C5OH	0	138	0,023	0
Torres-Sepúlveda et al 2008 (51)	42 264	C5OH	1	3 ^c	0,007	25
Frazier et al 2006 (43)	239 415 ^d	↑C5OH	0	16	0,0066	0
Comeau et al 2004 (54)	164 000 ^e	C5OH; C6DC	0	45 ^e	0,027	0
Schulze et al 2003 (38)	250 000	C5OH	0	14 ^f	0,0056	0
Total	1 744 308		2	229	0,013	0,86

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

a: Período 2000-2010.

b: Se incluyen dos elevaciones transitorias secundaria a una deficiencia de 3MCC materna asintomática que se resuelven de manera espontánea.

c: Se incluye una elevación transitoria secundaria a una deficiencia de 3MCC materna asintomática.

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

e: Período 1999-2001. Datos combinados: 24 muestras positivas para C5OH y 21 positivas para C6DC.

f: Se incluyen 11 elevaciones transitorias.

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

El valor predictivo positivo (VPP) fue del 0,86%, lo que significa que con una probabilidad <1% un resultado positivo indicaría enfermedad. Para Rinaldo et al (79), el VPP de un programa de cribado debería ser superior al 20%. Las deficiencias metabólicas que cursan con un incremento de C5OH no son completamente diferenciadas mediante MS/MS lo que representa una limitación del método. En consecuencia se obtiene un elevado número de FP que reduce el VPP de la prueba.

5.2.4 Falsos negativos de la prueba

El número de falsos negativos se suele considerar un importante indicador del rendimiento de un programa de cribado neonatal. Sin embargo, para conocer el número real de FN sería necesario realizar un seguimiento a

largo plazo de todos los pacientes hasta la adolescencia o la edad adulta y disponer de una base de datos que recoja todos los individuos diagnosticados clínicamente. Sin embargo, la mayoría de los programas incluidos en este trabajo son experiencias piloto de corta duración y no indican el periodo de seguimiento de los casos detectados. Esto, unido al tiempo que es necesario que transcurra para que los pacientes muestren los síntomas de la enfermedad (meses o incluso años) y a la posibilidad de que se pierdan del diagnóstico a nivel local, impide la determinación del número real de casos perdidos o no diagnosticados.

Ninguno de los estudios y programas de cribado incluidos en esta revisión han informado resultados falsos negativos.

El programa de cribado australiano realizó una evaluación a largo plazo de los casos perdidos (FN) de entre todos los RN cribados entre 1998 y 2014 y no detectaron ningún FN debido a la deficiencia de HMG (50).

En las tablas 8 y 9 se pueden ver las características y parámetros de validez analítica de los programas de cribado de la deficiencia 3-hidroxi-3-metilglutárica.

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

Estudio	Lugar	Período estudio	Edad de cribado	Puntos de corte (μmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 RN
Lim et al 2014 (32)	Singapur	2006-2014	>24 h	C5OH/C8>10,0	0	177 267	-	-
Programa gallego de cribado de metabolopatías (40, 41, 47)	España (Galicia)	2000-2014	3º día/ 48h tras ingesta proteica	C5OH>0,46 C6DC-	1	311 609 ^a	1:311 609	0,32
Lund et al 2012 (10)	Dinamarca, Islas Feroe, Groenlandia	2002-2006	4º-9º día	Primario ^b : C5OH>1,1 U Secundario: C5OH/ C0>0,028 o C6DC>0,019 U	0	245 747	-	-
Wilson et al 2012 (70)	Nueva Zelanda	2006-2009	48h	-	0	185 000	-	-
Lindner et al 2011 (38, 39)	Alemania (3 estados ^c)	1999-2009	<2002: 3º-5º día ≥2002: 36-72h	C5OH>1	1	1 084 195	1:1 084 195	0,09
Sahai et al 2011 (48)	India (Andhra Pradesh)	2006-2008	24-72h	Primario ^d : C6DC>0,12 Secundario: C5OH>0,8	0	4 870	-	-
Kasper et al 2010 (33)	Austria	2002-2009	36-72h	Primario: ↑C5OH Secundario: ↑C5:1 Cociente: ↑C5OH/C2, ↑C5:1/C2	2	622 489	1:311 245	0,32
Loukas et al 2010 (44)	Grecia	2007-2009	72h	C6DC>0,27 C5OH>1,04	0	45 000	-	-
Niu et al 2010 (45)	Taiwán	2000-2009	48h o 24h tras 1ª ingesta	Borderline: C5OH≥0,7,5/0,6 Positivo ^e : C5OH≥1,25/1,5	0	592 717	-	-
Vilarinho et al 2010 (36)	Portugal	2005-2008	3º-6º día	C5OH>1 y C6DC>0,07	3	316 243	1:105 414	0,95
Wilcken et al 2009 (49, 50)	Australia	1998-2002	48-72h	C5OH>1,5	0	461 500	-	-

Estudio	Lugar	Período estudio	Edad de cribado	Puntos de corte (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 RN
La Marca et al 2008 (46)	Italia (Toscana)	2002-2008	48-72h	Primario: C5OH>0,57 Secundario: C6DC>0,2	0	160 000	-	-
Torres-Sepúlveda et al 2008 (51)	México (Nuevo León)	2002-2004	24-48h	C5OH>0,8	1	42 264	1:42 264	2,36
Yamaguchi et al 2008 (37, 52)	Japón (Saporo, Tokyo, Fukui, Osaka, Shimane y Kumamoto)	1997-2007	5º-6º día	-	3	606 380	1:202 127	0,49
Abdel-Hamid et al 2007 (71)	Kuwait	2004-2006	-	-	0	1 158	-	-
Frazier et al 2006 (43)	EE.UU. (Carolina Norte)	1997-2005	>24h	C5OH límite>1,37 C5OH diagnóstico >2,60	0	944 078	-	-
Yoon et al 2005 (53)	Corea del Sur	2001-2004	48-72h	C5OH>0,38 C6DC	0	79 179	-	-
Comeau et al 2004 (42, 54)	Estados Unidos (Massachusetts)	1999-2003	1999-2001: 1º-3º día >2001: Peso ≥ 2 500 g	Primario: C5OH>0,8 Secundario: C6-DC>0,12	0	318 535	-	-
Schulze et al 2003 (38)	Alemania (Baden-Württemberg)	1998-2001	3º-7º día	C5OH>1	0	250 000	-	-
Naylor et al 1999 (67)	Estados Unidos (Pennsylvania, Ohio, North Carolina y Louisiana)	1992-1999	1º-3º día	-	1	687 630	1:687 630	0,15

Fuente: elaboración propia. U: unidades arbitrarias.

a: Período 2000-2014.

b: Puntos de corte para el periodo 2002-2003 y establecidos de forma inicial como parte del estudio piloto.

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

d: Se utilizaron los puntos de corte del programa de cribado de Massachusetts (54).

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

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

Estudio	Período	Edad cribado	Puntos de corte (µmol/L)	Población cribada	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp.	VPP	VPN
Programa gallego de cribado de metabopatías (40)	2000-2010	3º día/48h tras ingesta proteica	C5OH>0,46 C6DC-	210 165 ^a	210 158	1	0	6 ^b	0,0028	100	99,99	14,3	100
Lund et al 2012 (10)	2002-2006	4º-9º día	Primario: C5OH>1,1 U Secundario: C5OH/ C0>0,028 o C6DC>0,019 U	245 747	245 740	0	0	7	0,0028	-	99,99	0	100
Lindner et al 2011 (38, 39)	1999-2009	<2002: 3º-5º día ≥2002: 36-72h	C5OH>1	1 084 195	-	1	0	-	-	100	-	-	-
Kasper et al 2010 (33)	2002-2009	36-72h	Primario: ↑C5OH Secundario: ↑C5:1 Cociente: ↑C5OH/C2, ↑C5:1/C2	622 489	-	2	0	-	-	100	-	-	-
Niu et al 2010 (45)	2000-2009	48h o 24h tras 1 ^a ingesta	C5OH≥0,75/0,6 (<i>Borderline</i>) C5OH≥1,25/1,5 (+)	592 717	-	0	-	138	0,023	-	-	0	-
Vilarinho et al 2010 (36)	2005-2008	3º-6º día	C5OH>1 y C6DC>0,07	316 243	-	3	0	-	-	100	-	-	-
Torres-Sepúlveda et al 2008 (51)	2002-2004	24-48h	C5OH	42 264	42 259	1	0	3 ^c	0,007	100	99,99	25	100
Frazier et al 2006 (43)	2003-2004 ^d	>24h	C5OH límite>1,37 C5OH diagnóstico >2,60	239 415	239 409	0	0	16	0,0066	-	99,99	0	100
Comeau et al 2004 (54)	1999-2001	1º-3º día	Primario: C5OH>0,8 Secundario: C6-DC>0,12	164 000 ^e	163 955	0	0	45 ^e	0,0027	-	99,97	0	100
Schulze et al 2003 (38)	1998-2001	3º-7º día	C5OH>1	250 000	-	0	0	14 ^f	0,0056	-	99,99	0	100

Fuente: elaboración propia. U: unidades arbitrarias.

a: Período 2000-2010.

b: Se incluyen 2 elevaciones transitorias que se resolvieron de manera espontanea, debidas a la transferencia de metabolitos a través de la placenta.

c: Se incluye una elevación transitoria por déficit materno de 3-MCC. De los 5 casos que mostraron elevación de C5OH se confirmó el diagnóstico en dos: 1HMG y 1 3-MCC.

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

e: Período 1999-2001. Datos combinados para ambos marcadores: 24 muestras positivas para C5OH y 21 positivas para C6DC.

f: Se incluyen 11 elevaciones transitorias.

5.2.5 Beneficios del cribado de HMG

Se considera beneficio a la prevención de la mortalidad y la morbilidad en los RN con diagnóstico confirmado que precisan tratamiento, que no hayan sido diagnosticados anteriormente, y que durante el seguimiento permanecen asintomáticos.

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

La evidencia disponible es de baja calidad, con pequeño número de casos y a veces únicamente de tipo indirecta. De los 12 casos detectados de HMG entre todos los programas de cribados analizados, tan sólo el programa gallego (40) especifica que el único caso detectado estaba asintomático en el momento del diagnóstico. A pesar de ser sometido a tratamiento, sufrió alguna crisis metabólica de escasa gravedad en el periodo neonatal y al año de vida y, otra crisis más grave a los 6 años que requirió su hospitalización en una UCI. Actualmente presenta buen estado de salud, con desarrollo psicomotor e intelectual normales y sigue sometido a tratamiento. Otros 3 casos, en los que no se especifican si mostraban clínica al diagnóstico, también fueron sometidos a tratamiento y a pesar de ello, dos fallecieron (36, 51) y el otro (39) desarrolló alguna crisis metabólica pero no aportan datos de su evolución. En los otros 8 casos detectados no se aportan datos de su evolución.

Estos resultados contrastan con los publicados en un Informe sobre prácticas de cribado neonatal de enfermedades raras en la Unión Europea, que indica de forma específica para la HMG una media del 87% de los casos detectados por cribado son asintomáticos al inicio del tratamiento, que suele instaurarse de media a los 16 días de vida (19). Esto puede ser debido a que el MS/MS no es capaz de diferenciar entre los fenotipos graves y leves de la enfermedad, por lo que parece probable que parte de los pacientes con esta enfermedad presenten un riesgo bajo o incluso no desarrollen clínica.

Con respecto a la prevención de la mortalidad, la literatura indica que sin tratamiento aproximadamente el 20% de los casos fallece en la primera crisis metabólica, pero no indica qué porcentaje fallece a pesar del tratamiento. Estos datos también contrastan con los obtenidos en esta revisión, en la que se produjeron dos fallecimientos (17%) a pesar de ser cribados e iniciar tratamiento de forma precoz, aunque se desconoce si estos

eventos se produjeron en la primera crisis metabólica o en descompensaciones posteriores. Un caso falleció a los 4 meses de vida, consecuencia de una hipoglucemia grave provocada por una enfermedad infecciosa y rechazo de alimentos (36) y, el otro antes de los dos años de vida (51). Por otra parte, se han descrito casos diagnosticados clínicamente o mediante cribado selectivo que han sobrevivido (49, 71), por lo que no se aclara la incertidumbre existente sobre el beneficio del cribado en la prevención de la mortalidad de esta enfermedad.

Periodo de latencia

La enfermedad debe disponer de un periodo de latencia detectable, con una duración suficiente para que sea factible la realización del proceso de cribado completo y debe cumplirse en la mayoría de los casos de la enfermedad (>80%). De forma general, la muestra de sangre seca en papel se obtiene, de media, a los 3 días de vida y el proceso de cribado completo para la HMG finaliza en el 19º-20º día de vida (19). Según indica la literatura, aproximadamente entre el 20-30% de los casos debuta en la primera semana de vida y el 70-80% restante entre los 3 y los 11 meses de edad. En base a estos datos, la enfermedad cumpliría este criterio, pero se trata de una estimación por lo que debe ser interpretada con precaución. En un estudio retrospectivo realizado en Omán (13) en el que se criban de forma selectiva pacientes de alto riesgo, se indica que el inicio de los síntomas de los casos detectados de HMG se produjo entre los 7 días de vida y los 2 años de edad.

Tasa de diagnóstico

En cuanto al incremento de la tasa de diagnóstico no parece probable que el cribado con MS/MS de la deficiencia de HMG incremente significativamente el número de casos. En varios programas de cribado en los que se aportan datos de dos cohortes de pacientes, unos cribados con MS/MS y otros diagnosticados clínicamente o mediante cribado selectivo con MS/MS, no se muestran diferencias significativas con respecto a las tasas de detección (10, 32, 49, 52, 53, 70, 71). Además, se apunta a que los pacientes detectados mediante MS/MS presentan una evolución más favorable (37), por lo que parece probable que parte de los pacientes con esta enfermedad presenten un riesgo bajo o incluso no desarrollen clínica. Sin embargo, se desconoce cuántos pacientes hubiesen desarrollado clínica si el cribado neonatal no se hubiese realizado. Los resultados de estos estudios se resumen en el anexo 3 y se detallan a continuación:

Estudios comparativos

Cuatro programas de cribado realizados en Asia (32), Europa (10) y Oceanía (49, 70) comparan pacientes cribados con MS/MS frente a pacientes no cribados o detectados clínicamente. No se confirma ningún caso de HMG en la cohortes cribadas por MS/MS y únicamente se detecta un caso mediante diagnóstico clínico (49), del que se indica que estaba asintomático en la revisión realizada a los dos años de edad. La ausencia de datos no hace posible realizar un análisis en mayor profundidad.

Otros tres programas de cribado asiáticos (52, 53, 71) comparan la utilización del MS/MS en RN y en pacientes considerados de alto riesgo (cribado selectivo). El cribado neonatal con MS/MS no detectó ningún caso de enfermedad, mientras que el cribado selectivo detectó dos pacientes. Al menos uno de ellos sobrevivió (71) y del otro caso detectado no se aportan datos de su evolución (52).

Cribado selectivo con MS/MS

Cuatro programas, no incluidos en esta revisión, criban únicamente a aquellos pacientes con sospecha clínica de alguna enfermedad congénita metabólica (13, 80-82). Globalmente, se analizaron 18 610 RN y/o niños de alto riesgo y se detectaron 12 casos de HMG. Los pacientes debutaron entre los 7 días de vida y los 2 años de edad (13). Ninguno de estos programas aporta datos de la evolución de los pacientes a excepción del estudio de Huang et al (81), en el que se diagnosticó un caso a los 8 meses de edad que evolucionó rápidamente y falleció antes de obtener el diagnóstico. Sus autores consideran que si los pacientes con acidurias orgánicas no se diagnostican y tratan de forma precoz es muy probable que desarrollen secuelas neurológicas irreversibles (81). Otros autores también consideran la HMG como una enfermedad de alto riesgo de desarrollar descompensaciones metabólicas (39).

Eficacia del tratamiento

Con respecto a la eficacia del tratamiento, no es posible asegurar que de forma preventiva el inicio del mismo en fase de latencia impida la aparición de síntomas de por vida. La respuesta al tratamiento es variable (17, 83), y hay pacientes en los que a pesar de iniciar el tratamiento antes del debut de la enfermedad, desarrollan crisis metabólicas de diferente gravedad que pueden ocasionar daños cerebrales y provocar retraso mental o dificultades en el aprendizaje (17, 39, 40) y o incluso fallecen (36, 51). Otros

autores consideran que la intervención médica precoz mejora el pronóstico de estos pacientes presentando un desarrollo y crecimiento normales (24, 62). Se desconoce la evolución de los pacientes asintomáticos detectados por cribado si no hubiesen sido sometidos a tratamiento, aunque algún autor (8) considera que sin tratamiento los pacientes pueden desarrollar cardiomiopatía hipertrófica, pancreatitis pérdida de visión y/o audición y alteraciones cognitivas. También se desconoce el porcentaje de pacientes que hubiesen desarrollado clínica si el cribado neonatal no se hubiese realizado.

La escasez e inconsistencia de los datos no permite realizar una estimación del número de RN potencialmente beneficiados por el cribado. Además, se desconoce si algún RN debutó antes de la obtención de los resultados de la prueba de cribado o cuántos pacientes hubiesen desarrollado clínica si el cribado neonatal no se hubiese realizado y cuántos realmente hubiesen precisado tratamiento. Tampoco se dispone de evidencia suficiente para determinar la eficacia del tratamiento.

Resumen de la aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG)

- Los estudios recuperados presentan una baja calidad metodológica correspondiéndose con estudios observacionales, en su mayoría series de casos de evidencia 3-4 de la escala SIGN.
- La HMG es una enfermedad de herencia autosómica recesiva causada por el déficit de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa (HMGL), que cataliza la etapa final del metabolismo de la leucina y de la cetogénesis.
- En condiciones de descompensación metabólica, este déficit provoca la acumulación en sangre del acetil-CoA procedente de la oxidación de los ácidos grasos, los glúcidos y los aminoácidos y, de los metabolitos derivados del metabolismo de la leucina, afectando especialmente al hígado, cerebro, páncreas y corazón.
- Se estima que la prevalencia en el mundo es de 1:606 745, con la confirmación de 12 casos para el periodo 1999-2013. Se desconoce su incidencia exacta.
- La forma neonatal es la más frecuente y grave. Se presenta en el 20-30% de los casos y se caracteriza por un inicio precoz, generalmente en la primera semana de vida. Cursa con hipoglucemia hipocetósica grave y acidosis metabólica, hiperamonemia, hepatomegalia, vómitos, diarrea, deshidratación, letargia, hipotonía y taquipnea. Las situaciones metabólicas que requieren mayor degradación de proteínas y/o la activación de la cetogénesis suelen desencadenar las crisis. Sin tratamiento, fallecen el 20% de los casos. La forma tardía se presenta en el 60% de los casos, se manifiesta como una descompensación metabólica desencadenada por una hipoglucemia que en ocasiones se confunde con el síndrome Reye. Las crisis repetidas pueden provocar complicaciones neurológicas graves y permanentes.
- El diagnóstico se realiza en base a la clínica y a la bioquímica presentes o mediante cribado neonatal mediante el estudio del nivel plasmático de acilcarnitinas específicas (C5OH, C6-DC). En orina se muestra un perfil característico de elevación de los ácidos 3-hidroxi-3-metilglutárico, 3-hidroxi-isovalérico, 3-metilglutárico u ausencia de cetonas. La confirmación diagnóstica se realiza mediante la determinación de ácidos orgánicos en orina, la cuantificación de acilcarnitinas en plasma, la determinación de la actividad enzimática en linfocitos o fibroblastos y el estudio del gen.

- El objetivo del tratamiento se centra en la eliminación del metabolito tóxico y en la disminución de su producción. Las medidas preventivas consisten en evitar el ayuno, asegurando una ingesta frecuente de alimentos y una dieta fraccionada rica en carbohidratos y con restricción de leucina, grasas y proteínas. En algunos casos también se administran suplementos de L-carnitina. La respuesta al tratamiento es variable, y no es posible asegurar que de forma preventiva impida la aparición de síntomas de por vida.
- En base a los datos recuperados la sensibilidad fue del 100%, ya que no se registró ningún falso negativo. La especificidad y el VPN fueron muy próximos al 100% y el VPP muy variable debido a la obtención de FP y osciló entre el 0% y el 25%. El porcentaje de FP para la HMG fue del 0,013%. En los programas de cribado neonatal, el incremento de C5OH, se utiliza como marcador principal o secundario en la determinación de diferentes patologías (HMG, 3-MCC o MCD), y en ocasiones, no se establecen marcadores y/o cocientes específicos para diferenciar unas de otras. Las deficiencias metabólicas que cursan aumento de estas acilcarnitinas no van a poder ser diferenciadas mediante MS/MS lo que representa una limitación del método.
- La escasez e inconsistencia de los datos no aclara la incertidumbre existente sobre el beneficio del cribado de esta patología. Se desconoce si algún RN debutó antes de la obtención de los resultados de la prueba de cribado, cuántos pacientes hubiesen desarrollado clínica si el cribado neonatal no se hubiese realizado y cuántos realmente hubiesen precisado tratamiento. Tampoco se dispone de evidencia suficiente para determinar la eficacia del tratamiento.

6 Deficiencia de beta-cetotilasa

• **Número de Orphanet:** ORPHA134

• **Sinónimos:** déficit de α -metil-acetoacetil-CoA tiolasa, aciduria α -metilcaetoacética, acidemia 2-metil-3-hidroxi-butírica, deficiencia de acetoacetil-CoA tiolasa mitocondrial, deficiencia 2-metilacetoacetil-CoA tiolasa, deficiencia MAT, deficiencia T2, deficiencia 3-oxotiolasa, deficiencia 3-cetotilasa, deficiencia 3-KTD

• **Prevalencia:** <1/1 000 000

• **Herencia:** Autosómica recesiva

• **Edad de inicio:** infancia

• **CIE-10:** E71.1

• **ICD-O:** -

• **OMIM:** 203750 607809

• **UMLS:** -

• **MeSH:** -

• **MedDRA:** -

La deficiencia de acetoacetil-CoA tiolasa mitocondrial (T2), más conocida como deficiencia de β -cetotilasa (BKT), es una enfermedad autosómica recesiva que afecta al metabolismo de los cuerpos cetónicos (cetolisis) y de la isoleucina. Este déficit enzimático provoca la acumulación de ácidos orgánicos en sangre y orina hasta llegar a alcanzar niveles tóxicos que afectan especialmente al sistema nervioso. Este trastorno se caracteriza por un desarrollo normal en el periodo neonatal, siendo la primera infancia el periodo de mayor riesgo de presentación de episodios agudos. Los pacientes, tras una infección intercurrente, ayuno prolongado o ingesta elevada de proteínas, suelen debutar hacia los 15 meses de edad con cuadros de acidosis metabólica grave, vómitos, diarrea y deshidratación que pueden progresar al coma y a la muerte y, con ausencia de clínica entre episodios.

6.1 Características de la enfermedad

6.1.1 Incidencia al nacimiento y prevalencia de la enfermedad

La BKT es una enfermedad muy rara cuya incidencia/prevalencia real se desconoce. Se estima que afecta a menos de un caso por cada 1 000 000 de RN (84), y no existe ninguna predisposición racial particular. Se han descrito casos en España, Italia, Holanda, Alemania, Francia, Suiza, Noruega, Australia, Brasil, China o Japón, entre otros (29, 85), apuntándose una mayor incidencia en Túnez (86). Según los datos publicados por la Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE), en España no se ha detectado ningún caso de BKT mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en el periodo 2001-2013 (87). Sin embargo, se han publicado dos casos de

enfermedad diagnosticados por clínica, uno detectado en periodo neonatal (cuarto día de vida) (88) y otro a los 14 meses de edad (89).

Desde la descripción del primer caso en 1971 (90), se han observado más de 100 casos en el mundo (91, 92), de los que 60 serían en Europa (93). Sin embargo, la prevalencia es muy difícil de obtener a partir de los datos disponibles, ya que existe un cierto nivel de inconsistencia entre los estudios, poca documentación sobre el método utilizado, confusión entre incidencia y prevalencia, y/o confusión entre incidencia al nacimiento y a largo plazo.

6.1.2 Bases moleculares y metabólicas de la BKT

La deficiencia de BKT presenta un patrón hereditario de tipo autosómico recesivo y es producida por mutaciones en el gen *ACAT1* (acetil-CoA acetiltransferasa 1) que codifica la proteína mitocondrial acetoacetil-CoA tiolasa (T2). Este gen se localiza en la posición 22.3 del cromosoma 11, contiene 12 exones y 1518 pares de bases y codifica una proteína de 45.2 kD con estructura cuaternaria de homotetrámero (94-98).

Desde la descripción de la primera mutación en 1991 (99), actualmente se conocen más de 70 (100), de las que el 76% son de carácter benigno, el 16% patógenas y el 8% de relevancia clínica indeterminada (tabla 10) (96). El espectro mutacional es heterogéneo y se han identificado hasta 30 mutaciones diferentes en 26 pacientes. No existe ninguna predisposición racial y/o geográfica, ni una clara correlación genotipo-fenotipo ya que el genotipo no predice la gravedad clínica. Así, se han detectado familiares portadores de la misma mutación que desarrollaron distinta clínica y los episodios de cetoacidosis de los pacientes que mantienen cierta actividad enzimática residual (mutaciones “leves”) no son más leves que los portadores de mutaciones “nulas” que producen la ausencia total de actividad enzimática y su pronóstico tampoco es más favorable (92, 95, 101, 102).

Los estudios que han investigado las mutaciones más comunes destacan dos familias independientes de mutaciones, la c.149delC en poblaciones de origen japonés y en caucásicos las c.455G>T (G152A), c.890c>T (Q272X), IVS58+1g, c.890C> (T297M) y IV11+2t>c (103-105). Otro trabajo encontró una mutación con una elevada frecuencia en la población vietnamita (R208X) que ha sido identificada en el 87,5% de los alelos mutantes (100).

En pacientes originarios de España, un estudio publicado en el año 2002 encontró una serie de mutaciones que no fueron identificadas en otros pacientes procedentes de Japón, Canadá, Alemania, Estados Unidos,

Holanda y Brasil. En concreto identificaron y caracterizaron seis mutaciones en cinco pacientes: DelE85, K124R, A127V, Q145E, G152A y E345V (106).

Tabla 10. Espectro mutacional del gen ACAT1

Variante clínica			
	Patógena	Benigna	Indeterminada
IVS11, T-C			
IVS10, G-C	c.547A>G (p.Gly183Arg)		
IVA10, A-C	c.730+2T>C		
IVS8, G-T	c.814C>T (p.Gln272Ter)		
c.2T>A (p.Met1Lys)	c.286+1G>T	c.-15G>C	c.60G>C (p.Arg20)
c.203G>T (p.Gly68Val)	c.905delA (p.Lys302Argfs)	c.-9T>A	c.91C>T (p.Arg31Trp)
c.278A>G (p.Asn93Ser)	c.935T>C (p.Ile312Thr)	c.13G>C (p.Ala5Pro)	c.623G>A (p.Arg208Gln)
c.433C>G (p.Gln145Glu)	c.997G>C (p.Ala333Pro)	c.436-4G>A	c.765A>T (p.Glu255Asp)
c.444_445delGG	c.1033_1035delGAA (p.Glu345del)	c.471C>A (p.Ser157)	c.766T>A (p.Tyr256Asn)
c.455G>C (p.Gly152Ala)	c.1083dupA (p.Ala362Serfs)	c.941-15_941-14delCC	c.941-14C>T
p.472A>G(p.Asn158Ser)	c.1136G>T (p.Gly379Val)		c.941-7delT
c.473A>G (p.Asn158Ser)	c.1138G>A (p.Ala380Thr)		

Fuente de datos: Genetic Testing Registry (96).

La enzima acetoacetyl-CoA tiolasa mitocondrial (T2) cataliza dos reacciones mitocondriales reversibles, que afectan al metabolismo de las proteínas y cetonas, por lo que ejerce un papel fundamental en la producción de energía. Específicamente, cataliza el último paso reversible de la descomposición de la isoleucina donde la 2-metilacetoacetyl-CoA se transforma en propionil-CoA y acetyl-CoA. Además, regula el último paso de la cetolisis, donde transforma la acetoacetyl-CoA en dos moléculas de acetyl-CoA y, en el hígado, interviene en la primera etapa de la cetogénesis, proporcionando acetoacetyl-CoA para la síntesis de HMG-CoA. Esta ruta metabólica es especialmente importante para el cerebro ya que utiliza las cetonas como principal fuente de energía cuando la glucosa no es capaz de cubrir todas las necesidades metabólicas (95, 107, 108). El defecto enzimático bloquea la degradación de la proteína isoleucina y la utilización de las cetonas y en consecuencia, se acumulan en sangre los metabolitos intermedios (especialmente ácidos orgánicos: 2-metilacetoacetato y 2-metil-3-hidroxibutírico) hasta alcanzar concentraciones tóxicas que son las responsables de la cetoacidosis y del daño en otros órganos y tejidos, especialmente en el sistema nervioso, afectando al crecimiento y al aprendizaje (84, 91).

6.1.3 Historia natural y características de la enfermedad

El primer caso de la enfermedad fue comunicado por Daum et al en 1971 (90) en un niño de seis años que presentaba acidosis grave precipitada por una infección. El análisis en orina de ácidos orgánicos reveló una gran cantidad de ácidos α -metil- β -hidroxibutírico y α -metil-acetoacético.

La presentación clínica de la enfermedad es muy variable, con un patrón de gravedad muy heterogéneo que oscila desde un desarrollo normal sin episodios agudos de cetoacidosis a retraso grave y/o muerte después de un primer episodio (109). De hecho, se ha observado diferente clínica entre hermanos con diagnóstico confirmado, en donde uno presentaba acidosis metabólica y deterioro neurológico, y el otro, con el mismo patrón metabólico, nunca desarrolló la enfermedad. Estas diferencias podrían explicarse por la diferente expresión tisular, que es característico de los desórdenes mitocondriales (110).

La BKT se caracteriza clínicamente por presentar episodios intermitentes de acidosis metabólica grave y cetosis que cursa con vómitos, diarrea, deshidratación, dificultad respiratoria, hipotonía, letargia y convulsiones, que puede progresar al coma y/o a la muerte. Sin embargo, no existen síntomas clínicos entre episodios (89, 91, 111-117). También se pueden producir daños neurológicos que incluyen, necrosis de los ganglios basales, distonía, retraso mental, cardiomiopatía, prolongación del intervalo QT, neutropenia, trombocitopenia, dificultad en la ganancia de peso, fallo renal y estatura baja (17, 84, 107, 108, 118). También se han descrito pacientes con enfermedad confirmada que no presentan síntomas (112). La variabilidad clínica de la BKT también se refleja en la serie de 26 casos descrita por Fukao et al (101) donde tres pacientes no presentaron ningún episodio, 11 solo uno y 12 desarrollaron crisis recurrentes.

El debut en el periodo neonatal es poco frecuente y la primera infancia es el periodo de mayor riesgo de descompensación, debutando aproximadamente hacia los 15 meses (6 meses - 24 meses) (7, 29, 91). Sin embargo, también se han descrito casos con aparición de la primera crisis a los 6-8 años de edad (92, 109) y en periodo neonatal, como el caso español descrito por Cubillo et al (88). De los 26 pacientes descritos por Fukao et al (101) sólo uno debutó al tercer día de vida y el resto entre los 5 y los 48 meses de edad.

Los factores precipitantes de las crisis cetoacidóticas son heterogéneos pero destacan las situaciones de estrés metabólico como el ayuno prolongado,

el incremento de la ingesta de alimentos proteicos, eventos de gastroenteritis o enfermedades que cursan con fiebre, como infecciones respiratorias, sarampión u otitis media, entre otros (92, 111, 112).

La frecuencia de las crisis o descompensaciones metabólicas parece disminuir con la edad y son menos frecuentes a partir de la adolescencia (10-15 años) (92, 101). Fukao et al (101) observaron el último episodio a la edad de 10 años, sin embargo, se han descrito casos en los que las crisis se siguen produciendo con 16 años de edad (92). Esto puede ser debido a que los menores de 7 años desarrollan cetosis más rápido porque, su demanda de energía es superior y porque el incremento de la masa muscular durante la adolescencia proporciona un reservorio de proteínas que pueden utilizar para la gluconeogénesis (29). Respecto al número de episodios de acidosis metabólica tampoco es homogéneo, con casos en los que solo se han registrado un único episodio a más de tres en el mismo paciente.

6.1.4 Mortalidad y morbilidad

La mortalidad de este trastorno parece oscilar entre el 4% (101) y el 12% (100, 108), y generalmente se produce durante el transcurso de un episodio de cetoacidosis. La morbilidad, parece estar más relacionada con la función que ejerce la enzima T2 en el metabolismo de las cetonas que en el de la isoleucina, y el hecho de que los pacientes presenten episodios de cetoacidosis en lugar de hipoglucemia hipocetósica, indica que ejerce mayor impacto sobre la cetolisis que sobre la cetogénesis (107).

La literatura indica que entre los síntomas más frecuentes durante las crisis cetoacidóticas destacan los vómitos, deshidratación, taquipnea y/o disnea, hipotonía y letargia que puede progresar a coma en uno de cada tres pacientes (119). Estos episodios pueden provocar secuelas en aproximadamente un tercio de los pacientes, como retraso mental o psicomotor, ataxia troncal o hipotonía; contrariamente, otros pacientes se recuperan por completo (108). También se ha observado retraso en el desarrollo y alteraciones de la estatura y del habla (120, 121). En algunos casos, la enfermedad puede tener un desenlace fatal y terminar con la vida del paciente (109).

En la serie de 26 pacientes descrita por Fukao et al (101), el 88% (23/26) presentaron un desarrollo normal, el 8% (2/26) sufrió daños en el desarrollo cognitivo y el 4% (1/26) falleció durante el primer episodio de cetoacidosis, que tuvo lugar a los dos años de edad. Una serie posterior que incluyó 8 pacientes de origen vietnamita con sospecha de déficit de BKT mostró

resultados similares. Todos los pacientes mostraron letargia y/o coma, uno falleció a los 25 meses de edad durante el transcurso de su segundo episodio de cetoacidosis (12,5%), otro sufrió una grave crisis a los 30 meses de edad que le provocó retraso mental (12,5%) y el resto (75%) no mostró secuelas (100).

En España, se han diagnosticado dos casos mediante clínica que debutaron en el período neonatal (88, 89). El primero fue ingresado en Girona a los 14 meses de edad por presentar depresión sensorial y respiración acidótica tipo Kussmaul. El examen físico destacó una progresiva tendencia a la somnolencia, cetoacidosis grave y deshidratación, precisando asistencia respiratoria mecánica. El estudio de los ácidos orgánicos en orina reveló la presencia masiva de diversos ácidos (3OH-butírico, acetoacético, 3OH-isovalérico, 2-metil-3OH-butírico y 2-metilacetoacético) pero no se detectó tiglilglicina. El diagnóstico se confirmó mediante el estudio de la actividad enzimática y se recomendó mantener una dieta hipoproteica, evitar el ayuno y el control riguroso de los estados febriles (89). El segundo caso se detectó en Burgos al cuarto día de vida, presentando un empeoramiento del estado general, con letargia y rigidez generalizada. La exploración complementaria reveló una acidosis metabólica grave con intensa proteinuria y cetonuria. Se procedió a la reposición hidroelectrolítica y corrección de la acidosis mostrando una notable mejoría en 24 horas. El estudio de los ácidos orgánicos en orina con MS/MS reveló aumento de los ácidos 3-metil-3OH-butírico, acetoacético y 3OH-isovalérico y las concentraciones de tiglilglicina fueron indetectables. El diagnóstico se confirmó mediante el estudio de la actividad enzimática en linfocitos. El paciente mantuvo una dieta hipoproteica y suplementación con L-carnitina y al año y medio de vida presentó un episodio de cetoacidosis debido a una gastroenteritis que requirió tratamiento intravenoso durante dos días (88).

En general la probabilidad de daño en el desarrollo cognitivo debido a la BKT es baja, particularmente cuando el diagnóstico se realiza de forma temprana atendiendo a la sintomatología. En este sentido, con un tratamiento inmediato y adecuado de la cetoacidosis, los pacientes presentan buen pronóstico y algunos autores la consideran una enfermedad benigna o de bajo riesgo (30, 94, 101, 107).

6.1.5 Cribado de la enfermedad

El cribado de la enfermedad se realiza mediante espectrometría de masas en tándem, método con el que se cuantifica la elevación de tiglilcarnitina (C5:1) y de 2-metil-3-hidroxi-butirilcarnitina (C5OH) en sangre seca impregnada

en papel. La elevación de C5OH se observa también en otras enfermedades metabólicas, como la HMG, 3-MGA, 3-MCC o la 2M3HBA, por lo que algunos autores utilizan diferentes cocientes como, C5:1/C0 (86), C5OH/C0 y C5OH/C8 (122), para mejorar la especificidad. En la tabla 11 se recoge la edad de cribado y los umbrales de detección utilizados en los estudios incluidos en esta revisión.

Tabla 11. BKT: Edad de cribado y puntos de corte mediante MS/MS

Estudio	Periodo estudio	Edad de cribado	Puntos de corte ($\mu\text{mol/l}$)
Lim et al 2014 (32)	2006-2014	>24h	C5:1>0,03 C5OH>1,00
Programa Gallego (40)	2000-2010	Hasta Dic 2002: 5º-8º día Dic 2002-2010: 3º día/48 h tras ingesta proteica	-
Lund et al 2012 (10)	2002-2009	96-216 h (4º-9º día)	Primario: C5:1>0,022 U Secundario: C5:1/C0> 0,0085 U
Wilson et al 2012 (70)	2006-2009	48h	-
Lindner et al 2011 (39)	1999-2009	<2002: 3º-5º día ≥2002: 36-72h	-
Sahai et al 2011 (48)	2006-2008	24-72h ^b	Primario: C5:1>0,08 Secundario: C5OH>0,8
Kasper et al 2010 (33)	2002-2009	36-72h	Primario: \uparrow C5OH Secundario: \uparrow C5:1 Cociente: \uparrow C5OH/C2, \uparrow C5:1/C2
Wilcken et al 2009 (49)	1998-2002	48-72h	C5OH>1,5
La Marca et al 2008 (46)	2002-2008	48-72h	Primario: C5:1>0,33 Secundario: C5OH>0,57
Yamaguchi et al 2008 (37, 52)	1997-2007	120-144h (5º-6º día)	-
Frazier et al 2006 (43)	1997-2005	>24h	C5:1: <i>Borderline</i> >0,39 <i>Diagnóstico</i> >0,75 \pm C5OH: <i>Borderline</i> >1,37 <i>Diagnóstico</i> >2,60
Yoon et al 2005 (53)	2001-2004	48-72h ^d	C5:1>0,38 C5OH>0,38
Comeau et al 2004 (42, 54)	1999-2003	Peso \geq 2 500g	Primario: C5:1>0,08 Secundario: C5OH>0,8

Fuente: elaboración propia. U: unidades arbitrarias.

a: Puntos de corte para el periodo 2002-2003 y establecidos de forma inicial como parte del estudio piloto.

b: El 60% de las muestras se tomaron entre el 1-3 día de vida durante su estancia hospitalaria. El 40% se recogieron cuando el RN se presentaba en el hospital para la visita rutinaria, y el 2% proceden de RN<1,5kg al nacer o de la UCI. Se utilizaron los puntos de corte del programa de cribado de Massachusetts (54).

c: Los marcadores utilizados son comunes para varias enfermedades: BKT, HMG, 3-MCC, 3-MGA, HLCS y MHBD.

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

El momento de la toma de muestra es bastante homogéneo, en general entre el segundo y tercer día de vida tras el nacimiento, salvo los estudios de Yamachuchi et al (37) y de Lund et al (10) que llegan a alcanzar el 6º y 9º día, respectivamente. Destaca el programa de cribado de Massachusetts (42) por realizar la toma de muestra en función del peso.

Otros aspectos que podrían influir en los resultados como, el peso al nacer, la edad gestacional y/o la nutrición parenteral, fueron considerados por 5 programas (10,32,33,39,46), que establecieron un protocolo específico en el que recogen una segunda muestra de sangre seca en papel a los 10-14 días de vida o, a los 30 días en el caso de RN prematuros (<32 semanas) o al iniciar nutrición oral (10, 33, 39). La Marca et al (46) y Lim et al (32) recogen dos muestras adicionales a los 15 y 30 días de vida en el caso de RN prematuros y el primero, además, recoge una muestra adicional en caso de nutrición parenteral o de transfusión.

Con respecto a los marcadores utilizados, todos los estudios y programas de cribado incluidos en esta revisión consideraron indicativa de enfermedad la elevación de C5:1 y C5OH aunque con ciertas diferencias:

- 4 programas de cribado utilizan la C5:1 como marcador principal de cribado (10, 42, 46, 48) y, como secundario o adicional la C5OH excepto uno que utiliza el cociente C5:1/C0 (10).

- 3 programas utilizan la elevación conjunta de C5:1 y C5OH (32, 43, 53), con umbrales que oscilan entre 0,03 y 0,75 $\mu\text{mol/l}$ y entre 0,38 y 2,60 $\mu\text{mol/l}$, respectivamente. Destacar el programa de Carolina del Norte (43) por establecer dos puntos de corte para cada marcador, uno límite y otro diagnóstico.

- A diferencia de los anteriores, 2 programas de cribado consideran indicativa de enfermedad la elevación de C5OH (33, 49). Uno de ellos utiliza este marcador de manera aislada (49), mientras que el otro (33) utiliza la elevación de C5:1 y de diferentes cocientes como marcadores adicionales. Esta última estrategia de cribado fue común a la detección de 6 ECM.

Una posible limitación del método es que hay pacientes con deficiencia de BKT confirmada que sólo muestran alteraciones de su perfil urinario y plasmático durante periodos de estrés metabólico, por lo que si la muestra se recoge en periodo asintomático, la enfermedad podría no detectarse (102, 123, 124). Además, se han descrito pacientes que no secretan tiglilglicina incluso durante un episodio de cetoacidosis, por lo que estos pacientes tampoco

se detectarían mediante cribado utilizando el perfil de acilcarnitinas (91). Aunque el MS/MS puede detectar las elevaciones de marcadores específicos (C5:1 y/o C5OH), estas alteraciones no son diagnósticas por sí mismas y pueden ser intermitentes o incluso ausentes, por lo que la contribución de esta tecnología en el diagnóstico de la BKT se ve limitada, especialmente en periodo asintomático (29, 102, 107), e incluso algún autor la considera cuestionable (55).

Por otra parte, al igual que en la deficiencia de HMG, los marcadores utilizados, C5:1 y C5OH, se utilizan como marcadores principales o secundarios en la determinación de al menos cuatro metabolopatías que no pueden ser diferenciadas exclusivamente en base al perfil de acilcarnitinas.

A nivel internacional no existe un claro consenso sobre la realización del cribado de esta enfermedad. En el año 2015, el Consejo de Salud Holandés (*The Hague*), a través de un comité asesor específico, recomendó la inclusión de 14 enfermedades en su programa de cribado, entre ellas la BKT (74). Según el *National Newborn Screening and Genetics Resource Center (NNSGRC)*, el cribado de la BKT se realiza de forma obligatoria en todos los estados de EE.UU. (57). En Australia (59, 76), Nueva Zelanda (77) o Singapur su cribado también se realiza de forma rutinaria, sin embargo, en Canadá, no es obligatorio y sólo 4 de sus 15 provincias lo realizan de forma universal (60). A nivel Europeo, países como Inglaterra (125) o Alemania (73) no realizan actualmente el cribado de la BKT, y otros como Dinamarca (10) o Austria (72), tras evaluar los resultados obtenidos en sus experiencias piloto también excluyeron su cribado (33). Hungría, Islandia, regiones de Italia, España, Noruega y Suiza si realizan su cribado (19, 61).

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

6.1.6 Diagnóstico

Se realiza en base a la clínica y bioquímicas presentes o, mediante el estudio de acilcarnitinas específicas, C5:1 y C5OH, en sangre seca impregnada en papel mediante espectrometría de masas en tándem. En orina se observa un perfil característico de elevación de ácidos orgánicos específicos del metabolismo de la isoleucina: 2-metil-3-hidroxi-butírico, 2-metilacetoacético, tigililglicina, 2-butanona. Además, se detecta una elevada excreción de

cetonas (ácido acetoacético y ácido 3-hidroxi-butírico). La gasometría indica una grave acidosis metabólica con compensación parcial respiratoria, pH <7, bicarbonato <7 μmol , siendo la glucosa y el amonio normales generalmente.

Sin embargo, existen considerables variaciones en los perfiles de los pacientes con déficit de BKT. Algunos no excretan tiglilcarnitina (C5:1) incluso durante una crisis aguda y, el ácido 2-metilacetoacético y la butanona son inestables o volátiles. Entre episodios agudos la cetonuria generalmente se resuelve y, aunque algunos pacientes continúan excretando pequeñas cantidades de metabolitos intermedios, otros presentan un perfil urinario normal, por lo que se podrían perder del diagnóstico (29, 91, 107, 123).

El diagnóstico de confirmación se realiza mediante la cuantificación de ácidos orgánicos en orina mediante GC/MS (aumento de los ácidos 2-metil-3-OH-butírico, 2-metilacetoacético, 3-OH-butírico, 6-metiluracilo, butanona, tiglilglicina y metilacetoacetato), cuantificación de acilcarnitinas (C5OH y C5:1) en plasma mediante MS/MS, estudio de la actividad enzimática de acetoacetilCoA tiolasa mitocondrial en fibroblastos de piel cultivados o leucocitos y, análisis de mutaciones en el gen *ACATI*.

También es posible realizar el diagnóstico prenatal mediante la medida de la actividad enzimática en cultivo de células amnióticas o en vellosidades coriónicas y mediante el estudio del gen.

Para su diagnóstico diferencial es necesario descartar las enfermedades que producen cetoacidosis, especialmente la deficiencia de succinil-CoA acetoacetato transferasa (SCOT) y la hipoglucemia cetósica, por su semejanza clínica con la BKT, y la deficiencia de 2-metil-3-hidroxi-butiril-CoA dehidrogenasa (2M3HBD), por su semejanza en el perfil de ácidos orgánicos. También deben descartarse las acidurias 3-metilglutacónica (3MGA) y 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA liasa (HMG), la metilcrotonilglicinuria (3-MCC) y la deficiencia múltiple de carboxilasas (MCD), que incluye la deficiencia de biotinidasa y la deficiencia de holocarboxilasa sintasa (17, 108, 111, 118, 126).

6.1.7 Tratamiento

Los pacientes con déficit de BKT se encuentran asintomáticos la mayor parte del tiempo y no precisan tratamiento, sin embargo pueden desarrollar graves crisis de cetoacidosis a consecuencia de periodos de ayuno prolongados o procesos infecciosos que cursen con vómitos y diarrea.

El abordaje terapéutico, oral o intravenoso, va a depender del estado clínico del paciente. Para su valoración además de una exploración física y de las constantes vitales, se realizan análisis de sangre y orina, pH, gasometría, glucosa, urea y electrolitos, recuento de células sanguíneas y nivel de cetonas en orina, además de, otras consideraciones, como la tolerancia de líquidos o la presencia de infecciones.

Tratamiento de las crisis agudas:

Se basa en la supresión de la cetosis y la corrección de la acidosis, mediante la administración intravenosa de bicarbonato y glucosa, con monitorización de gases y electrolitos en los casos más graves. Se puede considerar la administración de suplementos de carnitina para favorecer la excreción urinaria de Acil-CoA. El estado de urgencia se reconoce por una sintomatología con vómitos, taquipnea o disnea, inconsciencia, hipotonía, etc. Los pacientes que no presentan vómitos o distrés respiratorio se tratan con rehidratación oral, suplementada con electrolitos en caso necesario. Si el paciente presenta normoglucemia, es importante la perfusión de glucosa para mantener los niveles por encima de lo normal y suprimir la cetogénesis. Se debe evaluar la evolución del paciente cada 4-6 horas o antes si presenta algún deterioro o no muestra mejoría. Tan pronto como sea posible se debe reintroducir la alimentación oral, siempre que el paciente está alerta y cesan los vómitos (127).

Tratamiento preventivo

1.- Dieta: se aconseja evitar el ayuno, mediante una ingesta frecuente de alimentos y restricción media de proteínas (1,5-2,0g/kg/día) para reducir la carga de isoleucina, y de grasas que inducen a la cetogénesis. Se deben evitar las dietas hiperproteicas y cetogénicas. Durante el transcurso de una enfermedad que curse con fiebre o vómitos, se debe considerar la administración intravenosa de glucosa y oral de carbohidratos.

2.- Suplementación con L-carnitina: La L-carnitina es una sustancia natural que ayuda al organismo a eliminar las sustancias tóxicas. Debido a que se han comunicado niveles totales bajos de carnitina en pacientes con BKT, se recomienda la suplementación de L-Carnitina (50-200mg/kg/día), especialmente en pacientes con niveles bajos (117, 121, 128).

Sin tratamiento, los resultados clínicos son variables. Algunos pacientes sufren daños a nivel del sistema nervioso central con sintomatología neurológica importante y desarrollan encefalopatía permanente, un grave

retraso psicomotor o incluso fallecen, mientras que otros presentan un desarrollo psicomotor normal sin episodios de acidosis (108, 109, 119, 127). Con tratamiento adecuado, la mayoría de los pacientes con déficit de BKT presentan un buen pronóstico con desarrollo psicomotor normal, incluso se han descrito pacientes que con tratamiento y a pesar de desarrollar crisis recurrentes presentaron un desarrollo normal (17, 102, 107, 129).

6.2 Evaluación de diferentes programas de cribado de la enfermedad

6.2.1 Tasa de detección de la enfermedad

En la tabla 12 se resume la tasa de detección de la deficiencia de beta-cetotiolasa al nacimiento en base a los resultados obtenidos en los diferentes programas y estudios de cribado incluidos en esta revisión, y se expresan como el número de neonatos a los que se precisa realizar la prueba para detectar un caso de enfermedad.

Para el conjunto de programas de cribado evaluados en los últimos 15 años, se han detectado 6 casos de enfermedad mediante MS/MS. El 50% fue de procedencia australiana (49), el 34% estadounidense (43) y el 16% japonesa (37). Hay que tener en cuenta que los resultados publicados proceden de un escaso número de centros, de la posibilidad de que existan resultados de otros programas no publicados, que algunos de ellos no detallan el total de ECM que analizan y sólo publican los resultados de las enfermedades que detectan y que la cobertura poblacional en algunos de ellos no fue del 100% por tratarse de programas voluntarios. Por estas razones, dichos resultados son una estimación y deben ser interpretados con precaución.

La tasa estimada de detección global mundial es de 1 caso por cada 913 888 nacimientos, es decir, 0,11 casos por cada 100 000 RN. La mayor tasa de detección se registró en Australia con 1 caso por cada 153 854 nacimientos (0,65/100 000 RN) (49), seis veces superior a la mundial. Los dos programas restantes obtuvieron una tasa de detección de 0,16 y 0,21 casos por cada 100 000 RN, respectivamente (37, 43). Durante el periodo evaluado no se registró ningún caso en Europa.

Tabla 12. BKT: 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						
Programa gallego de cribado de metabolopatías (40, 41, 47)	España (Galicia)	2000-2014	0	311 609	-	-
Programa de cribado de Murcia 2012 (68)	España (Murcia)	2007-2010	0	71 595	-	-
Programa de cribado Andalucía 2011 (69)	España (Andalucía)	2010-2011	0	93 093	-	-
Lund et al 2012 (10)	Dinamarca	2002-2009	0	363 538	-	-
Lindner et al 2011 (39)	Alemania (3 estados) ^a	1999-2009	0	1 084 195	-	-
Kasper et al 2010 (33)	Austria	2002-2009	0	622 489	-	-
La Marca et al 2008 (46)	Italia (Toscana)	2002-2008	0 ^b	160 000	-	-
Total Europa			0	2 706 519	-	-
AMÉRICA						
Frazier et al 2006 (43)	Estados Unidos (Carolina Norte)	1997-2005	2	944 078	1: 472 039	0,21
Comeau et al 2004 (42)	Estados Unidos (Massachusetts)	1999-2003	0	318 535	-	-
Total América			2	1 262 613	1:631 307	0,16
ASIA						
Lim et al 2014 (32)	Singapur	2006-2014	0	177 267	-	-
Sahai et al 2011 (48)	Andhra Pradesh (India)	2006-2008	0	4 870	-	-
Yamaguchi et al 2008 (37)	Japón	1997-2007	1	606 380	1: 606 380	0,16
Yoon et al 2005 (53)	Corea del Sur	2001-2004	0	79 179	-	-
Total Asia			1	867 696	1: 867 696	0,12
OCEANIA						
Wilson et al 2012 (70)	Nueva Zelanda	2006-2009	0	185 000	-	-
Wlicken et al 2009 (49)	Australia	1998-2002	3	461 500	1: 153 834	0,65
Total Oceanía			3	646 500	1: 215 500	0,46
TOTAL MUNDIAL			6	5 483 328	1: 913 888	0,11

Fuente: elaboración propia.

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

b: Se detectó un caso en la Toscana/Umbria (2010-2013) que no se ha contabilizado por no disponer de los datos necesarios (35).

En lo que se refiere a España, desde el año 2000 no se ha detectado ningún caso de BKT mediante cribado. Estos datos proceden de 3 de las 6 CC.AA. que actualmente realizan su cribado. Además, según los datos presentados en el IV Congreso Nacional de la Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE), tras el cribado en Cataluña de 118 000 RN entre 2013-2014 tampoco se detectó ningún caso (dato no incluido en la tabla 12 por no cumplir los criterios de selección: comunicación a un congreso). Sin embargo, en el año 2007 mediante clínica se detectó un caso en Burgos al cuarto día de vida (88).

6.2.2 Sensibilidad y especificidad de la prueba

En la tabla 13 se muestran los valores de sensibilidad y especificidad de aquellos programas y estudios de cribado que aportan los datos necesarios. Como se puede observar, la especificidad fue muy próxima al 100%, en cambio, la sensibilidad obtuvo un resultado indeterminado en la mayoría de los programas evaluados, al no detectar ningún caso de enfermedad ni falsos negativos. Solo dos estudios mostraron resultados de sensibilidad, siendo del 75% y del 0%. El primer caso (49) se debe a la detección de 3 casos de enfermedad y un falso negativo (ver apartado 6.2.4), y el segundo (43) a la detección de un FN y ningún VP (datos para el periodo 2003-2004, por lo que no se contabilizan los dos casos detectados que son posteriores a 2004).

Tabla 13. BKT: Sensibilidad y Especificidad de los programas de cribado

Estudio	Población cribada	Marcador cribado	Sens.	Esp.
Lund et al 2012 (10)	363 538	C5:1 C5:1/C0	-	99,99
Wilcken et al 2009 (49)	461 500	C5OH	75	-
Frazier et al 2006 (43)	239 415 ^a	C5:1±C5OH	0	99,99
Comeau et al 2004 (54)	164 000 ^b	C5:1 C5OH	-	99,98

Fuente: elaboración propia.

a: Datos para el periodo 2003-2004 durante el que se mantuvieron los mismos puntos de corte.

b: Periodo 1999-2001.

Se observaron ciertas diferencias con respecto a la estrategia de cribado:

- en los programas de Lund et al (10) y Comeau et al (42) si el resultado de la primera prueba superaba el punto de corte, se analizaba por duplicado la misma muestra, y si se repetía el positivo se enviaba a confirmación diagnóstica. Ambos programas consideraron

indicativa de enfermedad la elevación de C5:1 aunque Comeau et al (42) también consideró la elevación de C5OH.

- Frazier et al (43) fue el único en establecer dos puntos de corte para cada marcador, uno positivo y otro diagnóstico. Si el resultado de la primera prueba era mayor o igual al punto de corte diagnóstico, se derivaba de inmediato a confirmación, pero si éste era mayor que el positivo pero menor que el diagnóstico se repetía la toma de muestra y se enviaba a confirmación si volvía a estar fuera del rango normal. La elevación de C5:1 se consideró indicativa de BKT y la elevación de C5OH indicativa de varias enfermedades metabólicas.
- Wilcken et al (49) fue el único que consideró indicativo de enfermedad la elevación aislada de C5OH pero no detalla el método de clasificación de las muestras.

Debido a la ausencia de datos, no ha sido posible realizar un análisis más exhaustivo del impacto de las diferentes estrategias de cribado. Destacar que algunos autores consideran cuestionable la validez diagnóstica de la prueba debido a su escasa sensibilidad y especificidad (55, 102).

6.2.3 Tasa de falsos positivos y VPP

Al igual que en la deficiencia 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG), para poder realizar una comparación objetiva entre los estudios se ha considerado falso positivo (FP) a todo recién nacido que obtiene un resultado normal en las pruebas de confirmación después de obtener un resultado positivo en el proceso de cribado. Por tanto, se ha considerado FP a aquella muestra que habiendo superado el umbral de la C5:1 y/o C5OH no obtuvo confirmación diagnóstica de BKT, independientemente de la detección de otros ECM que compartan el mismo marcador.

En la tabla 14 se recoge el número absoluto y porcentaje de FP en los estudios que tienen datos disponibles. Para el conjunto de estudios incluidos, el porcentaje de falsos positivos fue del 0,006%, es decir, aproximadamente 6 RN por cada 100 000 neonatos al año, que para Rinaldo et al (79) se consideraría aceptable por no superar el 0,3%.

Sin embargo, la C5OH al ser indicativa de varias enfermedades metabólicas es menos específica y proporciona mayor número de FP. Si analizamos por separado el porcentaje de FP obtenidos con la C5:1 y con la asociación de la C5OH la diferencia es 7 veces superior (tabla 14). En

el estudio de Frazier et al (43) se utilizaron dos puntos de corte para cada marcador, uno positivo y otro diagnóstico, enviándose a confirmación todas las muestras que superasen el umbral diagnóstico o dos veces el positivo. Con la C5:1 ninguna muestra se envió a confirmación diagnóstica, en cambio, para la C5OH, se enviaron 16 muestras y no se confirmó ningún caso de BKT. En el estudio de Comeau et al (42) se obtuvieron resultados similares: 7 FP para la C5:1 y más del triple de FP para la C5OH y ningún caso confirmado. En ambos programas de cribado, todas las sospechas de enfermedad por elevación de C5OH que se confirmaron fueron deficiencias de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa (3-MCC), por lo algún autor lo considera una causa importante de FP y de rellamadas (31, 55, 80).

Tabla 14. BKT: Número absoluto y porcentaje de falsos positivos

Estudio	Población cribada	Marcador cribado	VP	FP	%FP	VPP
Lund et al 2012 (10)	363 538	C5:1 C5:1/C0	0	1	0,0003	0
Frazier et al 2006 (43)	239 415 ^a	C5:1±C5OH	0	16	0,0025	0
Comeau et al 2004 (54)	164 000 ^b	C5:1 C5OH	0	31	0,015	0
Total	766 953		0	48	0,006	0
Total C5:1	766 953		0	8	0,001	0
Total C5:1+C5OH	403 415		0	30	0,007	0

Fuente: elaboración propia.

a: Datos para el período 2003-2004 durante el que se mantuvieron los mismos puntos de corte. Para la C5:1=0 FP. Para la C5OH=16 FP.

b: Período 1999-2001. Para la C5:1=7FP. Para la C5OH=24 FP.

Al no detectar ningún caso de enfermedad, el valor predictivo positivo (VPP) de la prueba fue del 0%. Una limitación del VPP es que depende en gran medida de la frecuencia de la enfermedad a diagnosticar en la población de estudio. Cuando la prevalencia es baja, un resultado negativo permite descartar la enfermedad con mayor seguridad pero un resultado positivo no permite confirmar el diagnóstico. Al igual que en la deficiencia de HMG, la prevalencia estimada de la BKT es muy baja, menor de 1 caso por cada 1 000 000 RN, por lo que el VPP tiende a ser muy bajo, ya que al haber mayor número de personas sanas, se incrementa el número de FP. En base a los datos analizados en esta revisión, el VPP fue del 0% y el VPN próximo al 100%. Estos resultados son una estimación y proceden un un reducido número de estudios, por lo que deben ser interpretados con cautela.

6.2.4 Falsos negativos de la prueba

En los estudios y programas de cribado incluidos en esta revisión únicamente se han identificado dos FN (43, 130).

En el programa australiano de cribado, tras estudiar la evolución de todos los RN cribados entre 1998 y 2012 detectaron 15 FN, dos de ellos de deficiencia de BKT. Ambos niños presentaron vómitos, diarrea y acidosis a los 14 y 19 meses de edad respectivamente, confirmando su diagnóstico mediante el análisis de ácidos orgánicos en orina. A pesar del tratamiento, uno de ellos sufrió una descompensación metabólica. La evolución de ambos pacientes fue normal, mostrando un desarrollo y situación escolar normal, por lo que los autores no consideran que su diagnóstico tardío les afectase gravemente. Los autores justifican estos FN como consecuencia de las variaciones biológicas de la enfermedad, como puede ser la actividad enzimática residual. Aunque ambos RN presentaron en el test inicial de cribado valores inferiores al límite establecido, no se modificó el punto corte ya sus autores consideran que la tasa de FP aumentaría a valores inaceptables (50, 130).

El FN detectado en el programa de cribado de Carolina del Norte se diagnosticó a los 15 meses de edad. Tanto en la prueba inicial de cribado como en la repetición del test no se detectó ninguna elevación de C5:1, pero los análisis periódicos mostraron presencia de C5:1 solo durante los periodos de estrés metabólico. Al igual que el programa de cribado australiano, no se produjo ningún cambio en el protocolo de cribado (43).

En Minnessota (123), el programa de cribado con MS/MS se inició en 2001. En un periodo de 9 años detectaron 2 FN (resultados no incluidos por no cumplir los criterios de selección), que se debieron a que ambos pacientes en periodo asintomático presentaron niveles indetectables de C5:1 y de C5OH y sólo mostraron un perfil característico de acilcarnitinas y de ácidos orgánicos alterado durante periodos de estrés metabólico.

En las tablas 15 y 16 se pueden ver las características y parámetros de validez analítica de los programas de cribado de la deficiencia de beta-cetotiolasa incluidos en esta revisión.

Tabla 15. BKT: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (I)

Estudio	Lugar	Período estudio	Edad de cribado	Puntos de corte (µmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 RN
Lim et al 2014 (32)	Singapur	2006-2014	>24h	C5:1>0,03 C5OH>1,00	0	177 267	-	-
Programa gallego 2014 (40, 41, 47)	España (Galicia)	2000-2014	3º día /48 h tras ingesta proteica	-	0	311 609	-	-
Lund et al 2012 (10)	Dinamarca	2002-2009	4º-9º día	Primario ^a : C5:1>0,022 U Secundario: C5:1/C0>0,0085 U	0	363 538	-	-
Wilson et al 2012 (70)	Nueva Zelanda	2006-2009	48h	-	0	185 000	-	-
Lindner et al 2011 (39)	Alemania (3 estados ^b)	1999-2009	<2002: 3º-5º día ≥2002: 36-72h	-	0	1 084 195	-	-
Sahai et al 2011 (48)	Andhra Pradesh (India)	2006-2008	24-72h	Primario ^c :C5:1>0,08 Secundario: C5OH>0,8	0	4 870	-	-
Kasper et al 2010 (33)	Austria	2002-2009	36-72h	Primario ^d : ↑C5OH Secundario: ↑C5:1 Cociente: ↑C5OH/C2, ↑C5:1/C2	0	622 489	-	-
Wilcken et al 2009 (49)	Australia	1998-2002	48-72h	C5OH>1,5	3	461 500	1:153 834	0,65
La Marca et al 2008 (46)	Italia (Toscana)	2002-2008	48-72h	Primario: C5:1>0,33 Secundario: C5OH>0,57	0	160 000	-	-
Yamguchi et al 2008 (37, 52)	Japón (Saporo, Tokyo, Fukui, Osaka, Shimane y Kumamoto)	1997-2007	5º-6º día	-	1	606 380	1:606 380	0,16
Frazier et al 2006 (43)	EE.UU. (Carolina Norte)	1997-2005	>24h	C5:1 : <i>Borderline</i> >0,39 <i>Diagnóstico</i> >0,75 ±C5OH: <i>Borderline</i> >1,37 <i>Diagnóstico</i> >2,60	2	944 078	1:472 039	0,21
Yoon et al 2005 (53)	Corea del Sur	2001-2004	48-72h ^e	C5:1>0,38 C5OH>0,38	0	79 179	-	-
Comeau et al 2004 (42, 54)	EE.UU. (Massachusetts)	1999-2003	1999-2001: 1º-3º día 2001-2003: ≥2 500 g	Primario: C5:1>0,08 Secundario: C5OH>0,8	0	318 535	-	-

Fuente: elaboración propia. U: unidades arbitrarias. AC: total de acilarnitinas.

a: Puntos de corte para el período 2002-2009, establecidos de forma inicial en el estudio piloto.

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

c: Se utilizaron los puntos de corte del programa de cribado de Massachusetts (54).

d: Los marcadores utilizados son comunes para la detección de varias enfermedades: BKT, HMG, 3-MCC, 3-MGA, HLCS y MHBD.

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

Tabla 16. BKT: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (II)

Estudio	Período	Edad cribado	Puntos de corte (µmol/L)	Población cribada	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN
Lim et al 2014 (32)	2006-2014	>24 h	C5:1>0,03 C5OH>1,00	177 267	-	0	0	-	-	-	-	-	-
Programa gallego 2013 (40)	2000-2010	3º día /48 h tras ingesta proteica	-	210 165	-	0	0	-	-	-	-	-	-
Lund et al 2012 (10)	2002-2009	4º-9º día	Primario: C5:1>0,022 U Secundario: C5:1/C0>0,0085 U	363 538	363 538	0	0	1	0,0003	-	99,99	0	100
Wilson et al 2012 (70)	2006-2009	48h	-	185 000	-	0	0	-	-	-	-	-	-
Lindner et al 2011 (39)	1999-2009	<2002: 3º-5º día ≥2002: 36-72h	-	1 084 195	-	0	0	-	-	-	-	-	-
Sahai et al 2011 (48)	2006-2008	24-72h	Primario:C5:1>0,08 Secundario: C5OH>0,8	4 870	-	0	-	-	-	-	-	-	-
Kasper et al 2010 (33)	2002-2009	36-72h	Primario: ↑C5OH Secundario: ↑C5:1 Cociente: ↑C5OH/C2, ↑C5:1/C2	622 489	-	0	0	-	-	-	-	-	-
Wilcken et al 2009 (49, 130)	1998-2002	48-72h	C5OH>1,5	461 500	-	3	1 ^a	-	-	75	-	-	-
La Marca et al 2008 (46)	2002-2008	48-72h	Primario: C5:1>0,33 Secundario: C5OH>0,57	160 000	-	0	0	-	-	-	-	-	-
Yamaguchi et al 2008 (37, 52)	1997-2007	5º- 6º día	-	606 380	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Frazier et al 2006 (43)	2003-2004 ^b	>24h	C5:1 : <i>Borderline</i> :>0,39 <i>Diagnóstico</i> :>0,75 ±C5OH: <i>Borderline</i> :>1,37 <i>Diagnóstico</i> :>2,60	239 415	239 412	0	1	16	0,0025	0	99,9	0	99,9
Comeau et al 2004 (54)	1999-2001	1º-3º día	Primario: C5:1>0,08 Secundario: C5OH>0,8	164 000	163 969	0	0	31 ^c	0,015	-	99,98	0	100

Fuente: elaboración propia. U: unidades arbitrarias. AC: total acilcarnitinas.

a: Se detectó un FN nacido en el año 2005 que no se ha contabilizado por que no se disponen de los datos necesarios (50).

b: Período 2003-2004 durante el que se mantuvieron los mismos puntos de corte. Resultados combinados para ambos marcadores: ninguna muestra positiva para C5:1 y 16 muestras positivas para C5OH.

c: Período 1999-2001. Datos combinados para ambos marcadores: 7 muestras positivas para C5:1 y 24 muestras positivas para C5OH.

6.2.5. Beneficios del cribado de BKT

Para que una enfermedad sea incluida en un programa de cribado es necesario que cumpla una serie de requisitos: que la enfermedad sea tratable, que la administración del tratamiento sea más eficaz en fase presintomática que en fase clínica o, que disponga de un periodo de latencia suficiente que permita realizar una intervención adecuada antes de desarrollar clínica, entre otros. Por tanto, para poder estimar el porcentaje de RN potencialmente beneficiados por el cribado es necesario conocer el número en los que la administración del tratamiento en fase de latencia evitó la aparición de los síntomas.

La evidencia disponible es de baja calidad, con pequeño número de casos y a veces únicamente de tipo indirecta. Entre todos los programas de cribado incluidos en esta revisión, únicamente se han detectado 6 casos de BKT, pero ningún programa describe si eran asintomáticos o no al diagnóstico. El 84% de los casos recibió tratamiento (5/6) y el 50% (3/6) no mostró síntomas en la revisión realizada al año y dos años (49). Del resto de casos no se aportan datos de su evolución.

Estos datos contrastan con los publicados en un informe sobre prácticas de cribado neonatal en la Unión Europea, que indica de forma específica que una media del 55% de los casos de BKT detectados por cribado son asintomáticos al inicio del tratamiento, que suele instaurarse de media a los 19 días de vida (19).

Con respecto a la prevención de la mortalidad, ninguno de los programas de cribado evaluados registró fallecimientos, ni el periodo neonatal ni en la primera infancia, lo que no permite determinar si el diagnóstico y tratamiento precoz produjo algún impacto en la mortalidad. Algún autor considera que el diagnóstico tardío no parece afectar gravemente a los pacientes (50), y otros consideran esta metabolopatía como una enfermedad de bajo riesgo (101). Sin embargo, se han descrito dos fallecimientos a los 2 años de edad consecuencia de un episodio de cetoacidosis (100, 101) y, una evolución favorable en otro paciente que debutó a los 3 días de vida.

Periodo de latencia

La enfermedad debe disponer de un periodo de latencia detectable, con una duración suficiente para que sea factible la realización del proceso de cribado completo y debe cumplirse en la mayoría de los casos de la enfermedad (>80%). De forma general, la muestra de sangre seca en papel

se obtiene, de media aproximadamente a los 3 días de vida y el proceso completo de cribado de la BKT finaliza en el 18-19 día de vida (19).

La literatura indica que los pacientes con déficit de BKT raramente debutan en el periodo neonatal. Se caracterizan por presentar un desarrollo normal hasta la primera infancia, debutando de media a los 15 meses de edad. Los programas de cribado evaluados en esta revisión no han descrito ningún debut neonatal y todos los FN registrados se diagnosticaron entre los 14 y los 19 meses de edad, momento en el que desarrollaron un episodio de cetoacidosis, generalmente a consecuencia de una enfermedad intercurrente. En los programas de cribado selectivo (en pacientes de alto riesgo) se indica que la clínica de los pacientes con déficit de BKT se produce entre los 4 y los 12 meses (13) e incluso llegan a alcanzar de media, los 4 años (80). Es necesario mencionar que también se han descrito dos casos que debutaron al tercer y cuarto día de vida (88, 101) y que sobrevivieron.

Diagnóstico

Como los marcadores de la BKT no son exclusivos de esta enfermedad y están presente en otras metabolopatías, como en las deficiencias de HMG, 3-MCC y HCS, su inclusión en un programa de cribado estaría asociado a una alta tasa de rellamadas (29, 33, 55). Además, muchas de las sospechas de déficit de BKT por elevación de C5OH se confirman como deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa (3-MCC), por lo que algunos autores lo consideran una importante causa de FP (31, 49, 50, 80). Hay que tener en cuenta, además, que es posible que se pierdan del diagnóstico aquellos pacientes que presenten las formas leves de la enfermedad, así como, aquellos pacientes que en fase asintomática no presenten un perfil alterado (102, 107).

El diagnóstico precoz de esta enfermedad puede ser más complejo que en otras metabolopatías debido a sus características genéticas que no necesariamente se correlacionan con su fenotipo (clínico/bioquímico) De esta manera, pueden no detectarse los metabolitos C5:1 y C5OH, lo que daría lugar al desconocimiento del número real de FN, siendo más elevado que el estimado. La no detección de estos casos hace que la finalidad del cribado (detección precoz de una enfermedad en periodos asintomáticos) no se cumpla (123).

En Minesota (123) se detectaron 2 FN en 9 años (resultados no incluidos por no cumplir los criterios de selección) ya que ambos pacientes solo presentaron un perfil urinario y plasmático alterado durante los episodios

de cetoacidosis. El primero debutó a los 10 meses de edad consecuencia de una infección respiratoria que requirió su hospitalización. A los 4 años sufrió otro episodio consecuencia de una gastroenteritis. Aunque no sufrió ningún otro evento, su evaluación neurofisiológica reveló cierto deterioro de sus funciones neurocognitivas y del lenguaje. Su hermana menor obtuvo un resultado negativo en la prueba de cribado realizada a los dos días de vida. En base a la historia familiar se sometió a tratamiento y su diagnóstico se confirmó con un test genético molecular. Permanece asintomática y muestra un desarrollo normal.

En los programas de cribado de Australia (50, 130) y de Carolina del Norte (43), se detectaron 3FN a los 14, 15 y 19 meses de edad. Aunque fueron sometidos a tratamiento, alguno sufrió otras descompensaciones, aunque con un desarrollo normal y sin mostrar secuelas. Sus autores no consideran que el diagnóstico tardío les afectase gravemente.

En varios programas de cribado en los que se aportan datos de dos cohortes de pacientes, unos cribados con MS/MS y otros diagnosticados clínicamente o mediante cribado selectivo con MS/MS no se observan diferencias significativas en cuanto al número de casos detectados (10, 32, 49, 53, 70). Los resultados de estos estudios se resumen en el anexo 3.

Estudios comparativos

Dos programas de cribado realizados en Europa (10) y Asia (53) compararon una cohorte de pacientes cribada con MS/MS frente a otra diagnosticada clínicamente o mediante cribado selectivo durante el mismo periodo, y en ninguna cohorte detectaron casos de la enfermedad. Sin embargo, otros tres programas, realizados en Singapur (32), Nueva Zelanda (70) y Australia (49) diagnosticaron mayor número de casos mediante clínica. Con MS/MS únicamente el programa australiano (49) detectó 3 casos de enfermedad, aunque uno fue un FN, mientras que por clínica, los tres programas detectan al menos un caso de enfermedad (32, 49, 70). En cuanto a la evolución de los pacientes, no se registró ningún fallecimiento, y en general el pronóstico fue favorable.

Tres estudios, no incluidos en esta revisión, cribaron de forma selectiva pacientes considerados de alto riesgo de padecer una enfermedad congénita metabólica (13, 80, 82). Globalmente, se analizaron con MS/MS 7 550 RN y/o niños de alto riesgo confirmando el diagnóstico de BKT en 13 pacientes. Dos pacientes debutaron a los 4 y 12 meses de vida (13), 6 pacientes a una media de edad de 4 años (80) y del resto no se aportan datos. Respecto

a la evolución, únicamente se menciona la de 6 casos que presentaron un desarrollo mental normal (80).

Los datos apuntan a que el establecimiento de un protocolo de alerta diagnóstico o la realización de un cribado selectivo ofrece buenos resultados en cuanto a la detección y evolución de los pacientes. Además, mediante cribado neonatal hay mayor probabilidad de obtener FN además del elevado número de FP debido a que los marcadores no son exclusivos de esta enfermedad.

Eficacia del tratamiento

Sin tratamiento, los resultados clínicos son variables. Algunos pacientes desarrollan retraso psicomotor grave o incluso fallecen, mientras que otros presentan un desarrollo psicomotor normal sin episodios de acidosis (108, 109, 119, 127). Con tratamiento adecuado, la mayoría de los pacientes con déficit de BKT presentan un buen pronóstico con desarrollo psicomotor normal, incluso se han descrito pacientes que con tratamiento y a pesar de desarrollar crisis recurrentes presentaron un desarrollo normal (17, 102, 107, 129).

No existe evidencia suficiente que permita concluir que sea más beneficioso la administración del tratamiento en fase de latencia que en fase clínica. Asumiendo que todos los casos detectados por MS/MS fueron asintomáticos al diagnóstico, se desconoce la evolución de los mismos si no hubiesen sido tratados de forma preventiva.

No ha sido posible realizar una estimación del número de RN potencialmente beneficiados por el cribado. Además, se desconoce si algún RN debutó antes de la obtención de los resultados de la prueba de cribado. Tampoco se dispone de evidencia suficiente para determinar el beneficio de la administración del tratamiento en fase de latencia.

Resumen de la deficiencia de beta-cetotiosala (BKT)

- Los estudios recuperados presentan una baja calidad metodológica correspondiéndose con estudios observacionales, en su mayoría series de casos de evidencia 3-4 de la escala SIGN.
- La BKT es una enfermedad de herencia autosómica recesiva causada por el déficit o disfunción de la enzima acetoacetyl-CoA tiolasa mitocondrial (T2), que cataliza la etapa final del metabolismo de la isoleucina y de la cetolisis y, la primera etapa de la cetogénesis.
- En condiciones de descompensación metabólica, este déficit provoca la acumulación de los subproductos intermedios del metabolismo de la isoleucina y las cetonas, responsables de los episodios de cetoacidosis y del daño en el sistema nervioso, afectando especialmente al crecimiento y al aprendizaje.
- La incidencia/prevalencia real de la enfermedad es desconocida, pero se estima que afecta a menos de caso por cada 1 000 000 RN. No existe ninguna predisposición racial y/o geográfica en particular.
- Los pacientes con déficit de BKT se caracterizan por presentar un desarrollo normal en el periodo neonatal, siendo la primera infancia el periodo de mayor riesgo de descompensación. Clínicamente se caracterizan por presentar episodios intermitentes de acidosis metabólica grave y cetosis que cursa con vómitos, diarrea, deshidratación, dificultad respiratoria, hipotonía, letargia y convulsiones que puede progresar al coma o muerte. Entre episodios no existe clínica. Los pacientes debutan de media a los 15 meses de edad y los episodios de cetoacidosis suelen ser provocados por enfermedades febriles intercurrentes, gastroenteritis o ayuno prolongado.
- El diagnóstico se realiza en base a la clínica o bioquímica presentes o mediante el estudio del nivel plasmático de acilcarnitinas C5:1 y C5OH. En orina se muestra un perfil bioquímico característico de elevación de los ácidos 2-metil-3-hidroxi-butírico, 2-metilacetoacético, tigililglicina, 2-butanona y elevada presencia de cetonas (ácido acetoacético y ácido 3-hidroxi-butírico). La confirmación diagnóstica se realiza mediante la determinación de ácidos orgánicos en orina, la cuantificación de acilcarnitinas en plasma, el estudio de la actividad enzimática en linfocitos o fibroblastos y el estudio del gen, no existiendo correlación genotipo-fenotipo.

- El objetivo del tratamiento de las crisis agudas se centra en la supresión de la cetosis y la corrección de la acidosis mediante la administración de bicarbonato y glucosa. De forma preventiva se recomienda evitar el ayuno, mediante una ingesta frecuente de alimentos y restricción media de proteínas y grasas, y la administración de suplementos de L-carnitina. El tratamiento de las crisis agudas es eficaz y los pacientes presentan buen pronóstico, sin embargo, no es posible asegurar que de forma preventiva impida la aparición de síntomas.
- En base a los datos recuperados la especificidad y el VPN fueron próximos al 100%. La sensibilidad fué en un caso del 0% y en otro del 75% y obtuvo, en la mayoría de los programas, un resultado indeterminado al no detectar ningún caso de enfermedad ni FN. El porcentaje global de FP fue del 0,006% y se considera una importante causa las sospechas por elevación de C5OH. El VPP de la prueba fue del 0% ya que no se detectó ningún caso de enfermedad.
- Las alteraciones del perfil urinario y plasmático no son diagnósticas por sí mismas y pueden ser intermitentes o incluso ausentes. Si la muestra de sangre seca en papel se recoge en periodo asintomático la enfermedad podría no detectarse. Además, los marcadores utilizados, C5:1 y especialmente C5OH, son indicativos de varias enfermedades metabólicas que no van a poder ser diferenciadas por MS/MS únicamente en base a su perfil de acilcarnitinas lo que representa una limitación del método.
- La escasez e inconsistencia de los datos no aclara la incertidumbre existente sobre el beneficio del cribado de esta patología. Se desconoce si algún RN debutó antes de la obtención de la prueba de cribado así como su evolución en caso de no ser tratados de forma preventiva. Tampoco existe evidencia suficiente que avale que sea más beneficioso la administración del tratamiento en fase de latencia que en fase clínica.

7 Conclusiones finales

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo (4)				
	Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento	Nivel evidencia
Enfermedad	¿Es la enfermedad a cribar un problema importante de salud?	A pesar de que los errores congénitos del metabolismo suelen tener incidencias pequeñas, son patologías de gran complejidad etiológica, diagnóstica y pronóstica, generalmente de carácter crónico y progresivo y que frecuentemente presentan una elevada morbimortalidad y un alto grado de discapacidad.		
		HMG: La incidencia real es desconocida. En base a los datos de los programas de cribado se estima que la prevalencia media en Europa es de 1 caso por cada 454 337 nacimientos (0,22 por cada 100 000 nacimientos), aunque varían entre los 0,09 y los 0,85 casos por 100 000 nacimientos. La prevalencia estimada en España es de 1 caso por cada 456 684 nacimientos. Entre las zonas de mayor prevalencia destacan Arabia Saudí, Portugal y España. Aproximadamente, el 50% de los pacientes debutan antes de cumplir el primer año de vida. Estos pacientes se caracterizan por presentar hipoglucemia, convulsiones y acidosis metabólica, y en menor medida, vómitos, hepatomegalia, hiperamonemia, letargia, hipotonía y taquipnea. Las crisis metabólicas repetidas pueden producir complicaciones neurológicas graves y permanentes, retraso mental, problemas en el aprendizaje o epilepsia. Sin tratamiento, aproximadamente el 20% de los casos no sobrevive a la primera crisis.	✓	3
		BKT: Se desconoce la incidencia/prevalencia real pero se estima que a nivel mundial es de 1 caso por cada 913 888 recién nacidos vivos (0,11 por cada 100 000) y no se ha observado restricción racial o geográfica. Los pacientes con BKT se caracterizan por presentar un desarrollo normal en período neonatal, siendo la primera infancia el período de mayor riesgo de descompensación, debutando los pacientes hacia los 15 meses. La frecuencia de las crisis suele disminuir con la edad y son menos frecuentes a partir de la adolescencia. Clínicamente se caracteriza por presentar episodios intermitentes de acidosis metabólica grave y cetosis, acompañada de vómitos, diarrea, deshidratación, dificultad respiratoria, letargia que puede progresar al coma y/o a muerte después de un primer episodio sin tratamiento adecuado. Sin embargo, no existen síntomas clínicos entre episodios y presenta buen pronóstico con un correcto manejo de la enfermedad.	X	3

	Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento	Nivel evidencia
Enfermedad	¿La enfermedad tiene criterios diagnósticos bien definidos?	<p>HMG: En la deficiencia de HMG existe un déficit de la enzima HMG-CoA liasa que ejerce una doble función: cataliza la etapa final del metabolismo de la leucina y de la cetogénesis. En consecuencia, se acumula en el organismo la acetil-CoA hasta alcanzar concentraciones tóxicas y también, los metabolitos derivados del metabolismo de la leucina provocando acidosis metabólica. Los órganos que con mayor frecuencia se ven afectados son el hígado y el cerebro. El bloqueo de la cetogénesis provoca la ausencia de estados de cetosis, característico de estos pacientes. El espectro mutacional es heterogéneo y la correlación genotipo-fenotipo es difícil de establecer porque la clínica varía ampliamente entre pacientes portadores de la misma mutación.</p> <p>El diagnóstico se realiza mediante pruebas bioquímicas (determinación de ácidos orgánicos en orina), cuantificación plasmática de acilcarnitinas, determinación de la actividad enzimática en linfocitos o fibroblastos de piel y el análisis de las mutaciones en el gen HMGL. En la prueba de cribado, el incremento de la C5OH se considera indicativo de deficiencia de HMG, pero ésta también está presente en otras alteraciones metabólicas, por lo que se debe establecer el diagnóstico diferencial con la deficiencia de 3-metil crotonil CoA carboxilasa (3-MCC), de 3-metil glutaconil CoA hidratasa (MGA), de la aciduria 2-metil-3-hidroxi-butírica (MHBD), de la deficiencia de betacetotilasa (BKT) o de la deficiencia múltiple de carboxilasa (MCD).</p> <p>En base a los datos obtenidos en esta revisión, se desconoce cuantos recién nacidos hubiesen desarrollado clínica si el cribado neonatal no se hubiese realizado y cuantos realmente hubiesen precisado tratamiento.</p>	≈	3
	¿Se conoce bien la historia natural de la enfermedad?	<p>BKT: La deficiencia de la enzima acetoacetil-CoA tiolasa mitocondrial (T2) afecta al metabolismo de la isoleucina y de las cetonas, produciendo la acumulación de ácidos orgánicos en sangre y orina hasta llegar a alcanzar niveles tóxicos que afectan a diferentes órganos, especialmente al sistema nervioso. El espectro mutacional es heterogéneo y la correlación genotipo-fenotipo es difícil de establecer. La clínica es muy variable, con un patrón de gravedad muy heterogéneo, que puede no repercutir en el desarrollo normal del paciente, o desencadenar graves episodios de cetoacidosis que ponen en peligro la vida del niño o provocan secuelas cognitivas importantes.</p> <p>El diagnóstico de confirmación se realiza mediante la cuantificación de ácidos orgánicos en orina mediante GC/MS (aumento de los ácidos 2-metil-3-OH-butírico, 2-metilacetoacético, 3-OH-butírico, 6-metiluracilo, butanona, tigilglicina y metilacetoacetato); cuantificación de acilcarnitinas (C5:1 y C5OH) en plasma mediante MS/MS; estudio de la actividad enzimática de acetoacetilCoA tiolasa mitocondrial en fibroblastos de piel cultivados o leucocitos y, análisis de mutaciones en el gen ACAT1 en sangre anticoagulada. En la prueba de cribado, el incremento de los marcadores C5:1 y especialmente C5OH, están presentes en otras alteraciones metabólicas, por lo que se debe establecer el diagnóstico diferencial con la 2M3HBD, 3MGA, HMG, 3MCC, entre otras, además de la deficiencia SCOT y la hipoglucemia hipocetósica por su semejanza clínica.</p>	≈	3

	Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento	Nivel evidencia
Enfermedad	¿Existe un periodo de latencia detectable presente en más del 80% de los casos y lo suficientemente largo como para que el programa de cribado pueda alcanzar el beneficio esperado con la intervención?	HMG: La clínica comienza habitualmente antes de cumplir el primer año de vida y el 20-30% debuta de forma precoz, en la primera semana. Las situaciones metabólicas que requieren mayor degradación de proteínas y/o la activación de la cetogénesis, como la transición fetal-neonatal, el ayuno, las infecciones o el incremento de las necesidades de glucosa, suelen desencadenar la aparición de los síntomas. Tan solo el programa gallego de cribado indica que el caso detectado se encontraba asintomático en el momento del diagnóstico.	✓	3
		BKT: El debut en el periodo neonatal es poco frecuente siendo la primera infancia el periodo de mayor riesgo de descompensación. Aunque se han descrito casos en periodo neonatal, generalmente los pacientes debutan hacia los 15 meses de edad. Los factores precipitantes de las crisis cetoacidóticas son enfermedades intercurrentes que cursan con fiebre como gastroenteritis, infecciones respiratorias, sarampión, otitis, así como periodos de ayuno prolongados o procesos de estrés metabólico.	✓	3
	¿Cuáles son las medidas de prevención y control de la enfermedad que están implantadas, y en qué grado?	En la actualidad no hay implementadas medidas de prevención primaria de ambas enfermedades.	NA	
Prueba de cribado	¿Existe una prueba inicial de cribado simple y segura?	La prueba de cribado consiste en la obtención y análisis de una muestra de sangre del talón (y en el caso de Galicia y Murcia también de orina). La obtención de la muestra es segura y sencilla, mientras que el proceso analítico es complejo y conlleva una previa puesta a punto de la técnica y el establecimiento de un protocolo de cribado: marcadores que se van a utilizar y puntos de corte específicos para cada población y laboratorio. El protocolo de cribado condicionará la sensibilidad y especificidad de la prueba. En el cribado de la HMG se ha observado cierta variabilidad en la estrategia de cribado y puntos de corte utilizados.	≈	NA
	¿Es la prueba válida, fiable y eficiente?	HMG: En base a los datos publicados, se estima que la sensibilidad de la prueba fue cercana al 100%, la especificidad del 99,99% y no se detectaron falsos negativos. Estos datos deben ser interpretados con cautela debido a los escasos programas de cribado que aportaron los datos necesarios, que en ocasiones, mostraron los datos de forma conjunta para el diagnóstico de varias enfermedades metabólicas. Para el conjunto de estudios incluidos el VPP osciló entre el 0% y el 25%, influido por la obtención de resultados falsos positivos y por la gran variedad de tasas de detección obtenidas. Para una tasa de detección aproximada de un caso por cada 290 000 RN (dato publicado para España), el VPP fue del 14,3% y el porcentaje de FP del 0,0028%.	≈	3
		BKT: Se estima que la especificidad y el VPN fueron próximos al 100%, en cambio, la sensibilidad obtuvo un valor indeterminado en gran número de programas ya que no detectaron ningún caso de enfermedad. Globalmente, se registraron 2 FN porque en fase asintomática no mostraron alteración de su perfil bioquímico. Para el conjunto de estudios incluidos el porcentaje de FP fue del 0,006%. Las sospechas de enfermedad por elevación de C5OH se consideran una causa importante de FP y de rellamadas. Al no detectar ningún caso de enfermedad el VPP global fue del 0%.	X	3

	Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento	Nivel evidencia
Prueba de cribado	¿Existen datos preliminares sobre la aceptabilidad de la prueba de cribado en la población diana?	La aceptación de los programas de cribado de errores congénitos del metabolismo es muy elevada en aquellos lugares en los que está implantado, con niveles de participación por encima del 90% de la población diana. Además, el hecho de que la toma de muestras sea sencilla y segura (sangre del talón y, en su caso, de orina), facilita dicha participación.	✓	NA
	¿Son explícitos los criterios para seleccionar las mutaciones a cribar?	Las pruebas de cribado de ambas enfermedades son de tipo bioquímico y no genético.	NA	
	¿Existe acuerdo basado en la evidencia científica sobre el proceso diagnóstico y el tratamiento subsiguiente?	HMG: El diagnóstico de la enfermedad se realiza mediante análisis en orina de ácidos orgánicos, que muestra un perfil característico de los ácidos 3-hidroxi-3-metilglutárico, 3-hidroxi-isovalérico, 3-metilglutárico y 3-metilglutacónico y ausencia de cetonas, cuantificación plasmática de acilcarnitinas, determinación de la actividad enzimática en linfocitos o fibroblastos de piel y el análisis de las mutaciones en el gen HMGL que permite el consejo genético familiar y el diagnóstico prenatal. El tratamiento de las crisis agudas se basa en la sintomatología y consiste en la administración intravenosa de glucosa para controlar la hipoglucemia y, de bicarbonato para corregir la acidosis. El tratamiento preventivo se basa en evitar el ayuno mediante una ingesta frecuente de alimentos, el control dietético mediante una dieta fraccionada y, en su caso, la administración de suplementos de L-carnitina.	✓	3
		BKT: El diagnóstico se realiza mediante el análisis en orina de ácidos orgánicos, que muestra un perfil característico de elevación de ácidos orgánicos (2-metil-3-hidroxiisovalérico, 2-metilacetoacético, tigililglicina y 2-butanona) y presencia de cetonas, cuantificación plasmáticas de acilcarnitinas, determinación de la actividad enzimática en fibroblastos cultivados o leucocitos y el análisis de las mutaciones en el gen ACACT1. El tratamiento de las crisis se basa en la supresión de la cetosis y la corrección de la acidosis, mediante la administración de bicarbonato y glucosa. De forma preventiva se recomienda evitar el ayuno prolongado, restricción media de proteínas y grasas y la administración de suplementos de L-carnitina.	✓	3

	Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento	Nivel evidencia
Tratamiento	¿Existe una intervención terapéutica o preventiva efectiva que suponga una mejora del pronóstico de la enfermedad, en cuanto a supervivencia y/o la calidad de vida, y que sea más efectiva si se aplica en fase de latencia que en fase sintomática?	HMG: El abordaje terapéutico tiene dos enfoques principales: favorecer la eliminación del metabolito tóxico, mediante un estado de hidratación adecuado y, disminuir su producción mediante un control dietético adecuado: limitar el aporte de leucina, restringir la ingesta de grasas y proteínas y, aumentar el aporte de carbohidratos. En algunos casos también se administran suplementos de L-carnitina que favorecen la eliminación urinaria de los ácidos orgánicos y previenen la cardiomiopatía. Sin tratamiento, aproximadamente el 20% de los pacientes fallecen. Con respecto a la eficacia del tratamiento, no es posible asegurar que de forma preventiva el inicio del mismo en fase de latencia impida la aparición de síntomas de por vida. La respuesta de los pacientes al tratamiento es variable, y se han descrito casos en los que a pesar de iniciar el tratamiento antes de la aparición de los síntomas y mostrar una buena adhesión al mismo desarrollan crisis de diferente gravedad que pueden llegar a causar daños cerebrales, retraso mental, dificultades en el aprendizaje, pérdida de visión y de audición o incluso la muerte.	≈	3
		BKT: El factor clave es evitar el desarrollo de una cetoacidosis grave. Para lograr este objetivo se actúa de forma conjunta sobre la dieta (se aconseja una restricción moderada de la ingesta de proteínas), realizar una ingesta/perfusión profiláctica de glucosa (se debería evitar el ayuno prolongado) y administrar suplementos de L-carnitina. En el manejo de los episodios agudos es imprescindible eliminar la cetogénesis y corregir la acidosis. El tratamiento de las crisis agudas es eficaz y la mayoría de los pacientes presentan un buen pronóstico, aunque no es posible asegurar que de forma preventiva impida la aparición de síntomas.	≈	3
	¿Cuál es la atención sanitaria habitual que se ofrece a este problema de salud?	Tras un correcto diagnóstico de la enfermedad se suele realizar una evaluación del estado del paciente (hipoglucemia, cetonuria y acidosis metabólica), valoración antropométrica y evaluación del desarrollo cognitivo y psicomotor del niño. En España, los programas de cribado se acompañan de unidades de diagnóstico y tratamiento a donde se dirigen aquellos niños con resultado patológico detectados en el programa, independientemente que presenten clínica o no.	✓	NA
Programa de cribado	¿Existe evidencia científica de suficiente calidad sobre la eficacia del cribado en cuanto a reducción de la mortalidad o la morbilidad?	El principal objetivo del cribado es mejorar la morbimortalidad del lactante sometido a la prueba. Debido a que las enfermedades evaluadas son de muy baja incidencia, es difícil la realización de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la eficacia de los programas de cribado. Además de que habrá un número insuficiente de pacientes para conseguir una adecuada potencia estadística, cabría plantearse también conflictos éticos debido al hecho de asignar pacientes a un grupo sin cribado conociendo las ventajas de una detección precoz de la enfermedad. Por estos motivos, la evidencia científica existente es de tipo observacional, tanto prospectiva como retrospectiva. Existe muy poca evidencia respecto a los posibles beneficios a largo plazo de los programas de cribado poblacional de errores congénitos del metabolismo.		

	Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento	Nivel evidencia
Programa de cribado	¿Existe evidencia científica de suficiente calidad sobre la eficacia del cribado en cuanto a reducción de la mortalidad o la morbilidad?	<p>HMG: evidencia procedente de la comparación de 6 estudios de pacientes diagnosticados a través del cribado y pacientes diagnosticados tras presentar clínica y/o cribados de forma selectiva.</p> <p>A día de hoy, no existen estudios comparativos que permitan establecer si el cribado neonatal de la HMG es superior a otras medidas de prevención secundaria (protocolos de alerta, cribado selectivo) en términos de reducción de la morbimortalidad. Los estudios publicados son de carácter descriptivo y, proporcionan escasos datos sobre la presentación de sintomatología grave al diagnóstico. De los 12 casos detectados entre todos los programas de cribado evaluados, únicamente el programa gallego de cribado específica que, el caso detectado fue asintomático al diagnóstico. A pesar del tratamiento, este paciente sufrió varias crisis metabólicas de diferente gravedad, en el periodo neonatal, al 1 año y a los 6 años aunque, actualmente presenta buen estado de salud. Otros tres casos, en los que no se especifica si mostraban clínica al diagnóstico, también fueron sometidos a tratamiento. Dos fallecen y el tercero sufrió alguna crisis metabólica de la que no aportan datos sobre su evolución.</p> <p>El documento consenso desarrollado bajo los auspicios de la AECOM (Asociación Española para el estudio de los errores congénitos del Metabolismo), la AEP-SEIM (Asociación Española de Pediatría, Sección de Errores Innatos del Metabolismo) y la SEQ-DP (Sociedad Española de Química Clínica Molecular, Comisión de Diagnóstico Perinatal) concluye que sería recomendable (Recomendación All) incluir esta patología en los programas de cribado (Nivel de evidencia II: la evidencia es suficiente para determinar los efectos, pero la fortaleza de las pruebas es limitada por el número, calidad y coherencia de los estudios o la naturaleza de las pruebas) (56). El Comité asesor de enfermedades hereditarias neonatales e infantiles del Departamento de Salud de Estados Unidos (Advisory Committee on Hereditary Disorders in Newborns and Children) también recomienda su inclusión y además, como parte del panel principal de cribado (Core Condition) (75), al igual que en Australia (76) o Nueva Zelanda (77). Sin embargo, países como Reino Unido (125), Alemania (73) o los Países Bajos (74) actualmente no realizan su cribado.</p>	X	3
		<p>BKT: La evidencia procede de la comparación de 8 estudios de pacientes diagnosticados mediante cribado y pacientes diagnosticados tras presentar clínica y/o cribados de forma selectiva.</p> <p>A día de hoy, no existen estudios comparativos que permitan concluir si el cribado neonatal del déficit de BKT es superior al cribado selectivo o al establecimiento de protocolos de alerta específicos en términos de reducción de la morbimortalidad. Los estudios publicados son de carácter descriptivo y no proporcionan información sobre la presencia de sintomatología grave al diagnóstico. El 84% de los pacientes detectados recibió tratamiento y el 50% no mostró síntomas durante el seguimiento. No se registró ningún fallecimiento ni el periodo neonatal ni en la infancia. En España en los últimos 14 años no se ha detectado ningún caso de BKT mediante cribado, sin embargo, se han descrito dos casos diagnosticados mediante clínica. Uno debutó a los 4 días de vida y el otro a los 14 meses. Ambos recibieron tratamiento y presentaron una evolución favorable sin secuelas. Los estudios que detectaron algún caso de enfermedad mediante cribado selectivo o clínicamente, también mostraron un buen pronóstico.</p>	X	3

	Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento	Nivel evidencia
Programa de cribado	¿Los beneficios previstos superan los potenciales riesgos?	<p>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.</p> <p>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, que aumentan las posibilidades de producir daño a un número más elevado de recién nacidos y de sus familias, sin que reciban ningún beneficio de la detección precoz.</p> <p>En el caso de la HMG, no se ha detectado un aumento significativo de la tasa de diagnóstico a partir de la puesta en marcha de programas de cribado mediante MS/MS.</p>	≈	NA
	¿Cuál es la población diana definida?	Los programas de detección precoz de enfermedades metabólicas en periodo neonatal tienen como población diana 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.	✓	NA
	¿Existe una evaluación económica del programa metodológicamente adecuada?	<p>En líneas generales, y aunque con gran heterogeneidad en la metodología y los resultados, los estudios de evaluación económica existentes muestran que la espectrometría de masas en tándem es una tecnología coste-efectiva en el cribado de metabolopatías en comparación con las técnicas analíticas habituales y teniendo en cuenta los criterios internacionales comúnmente aceptados. Por otra parte, la detección de múltiples metabolopatías es más eficiente que el cribado de las mismas de forma individual, aunque llega un momento en que añadir más deja de ser rentable. Por último, cuando se realiza la evaluación económica de la inclusión de una o varias patologías a un programa de cribado no debe olvidarse el considerar la potencial reducción en la calidad de vida asociada a los resultados falsos positivos.</p> <p>Actualmente en España, se está realizando una evaluación económica, estando a la espera de la publicación de sus resultados.</p>	≈	NA
	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 la ampliación con la inclusión de la HMG y la BKT añada nuevas cuestiones jurídicas o sociales a las ya abordadas previamente.	✓	NA

	Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento	Nivel evidencia
Programa de cribado	¿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), que son medibles a partir del seguimiento de los pacientes. Para ello es 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 las CC.AA.	≈	NA
	¿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. Precisarás, por tanto, de una evaluación de la infraestructura y los recursos, tanto materiales como humanos, que requerirá de la capacidad del sistema para absorber la carga de trabajo derivada del programa. Esta pregunta tiene enorme interés ante el cribado de nuevas patologías. Sin embargo, en el caso de los ECM y, en concreto, de las dos patologías evaluadas en este informe, HMG y BKT, la realidad es que su cribado ya se está realizando en el momento actual en 6 CC.AA, en las que su implantación se ha visto facilitada por la disponibilidad de la técnica de espectrometría de masas en tándem y por la sencillez de la prueba de cribado, al utilizar la misma muestra de sangre de talón que para otras patologías. Además, su impacto posterior al diagnóstico es pequeño debido a la baja incidencia de todas ellas.	≈	NA
Fuente: elaboración propia. ✓: cumple el criterio; X: no cumple el criterio; ≈: lo cumple parcialmente; NA: no aplicable.				

8 Bibliografía

1. Einöder-Moreno M, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte I: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, homocistinuria, acidemia glutárica tipo I, acidemia isovalérica y deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga. Santiago de Compostela: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (AVALIA-T); 2013.
2. Seoane Mato M, Cantero Muñoz P, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte II: acidemia metilmalónica, acidemia propiónica y tirosinemia tipo I. Santiago de Compostela: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (AVALIA-T); 2014.
3. Cantero Muñoz P, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte III: deficiencia primaria de carnitina, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta y deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga. Santiago de Compostela: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (AVALIA-T); 2014.
4. 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 feb 2015]. Disponible en: <http://www.msc.es>
5. Paz Valiñas L, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A guideline developer's handbook SIGN 50. Edinburgh: SIGN; 2012 [citado mar 2015]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>
7. Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 3ª ed. Madrid: Ergon; 2010.

8. Therrell BL, Jr., Lloyd-Puryear MA, Camp KM, Mann MY. Inborn errors of metabolism identified via newborn screening: Ten-year incidence data and costs of nutritional interventions for research agenda planning. *Mol Genet Metab.* 2014;113(1-2):14-26.
9. Vargas CR, Sitta A, Schmitt G, Ferreira GC, Cardoso ML, Coelho D, et al. Incidence of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase (HL) deficiency in Brazil, South America. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31(suppl 3):511-5.
10. 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.
11. Danish National Board of Health. Biokemisk screening for medfødt sygdom hos nyfødte - principper, erfaringer, anbefalinger. Rapport fra en arbejdsgruppe nedsat af Sundhedsstyrelsen [Internet]. Copenhagen: Sundhedsstyrelsen; 2008 [citado xx xxx 2015]. Disponible en: <http://sundhedsstyrelsen.dk>
12. Faull K, Bolton P, Halpern B, Hammond J, Danks DM, Hahnel R, et al. Letter: Patient with defect in leucine metabolism. *N Engl J Med.* 1976;294(18):1013.
13. Al Riyami S, Al Maney M, Joshi SN, Bayoumi R. Detection of inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry among high-risk Omani patients. *Oman Medical Journal.* 2012;27(6):482-5.
14. Ozand PT, Devol EB, Gascon GG. Neurometabolic diseases at a national referral center: five years experience at the King Faisal Specialist Hospital and Research Centre. *J Child Neurol.* 1992;7 Suppl:S4-11.
15. Menao S, Lopez-Vinas E, Mir C, Puisac B, Gratacos E, Arnedo M, et al. Ten novel HMGCL mutations in 24 patients of different origin with 3-hydroxy-3-methyl-glutaric aciduria. *Human Mutation.* 2009;30(3):E520-9.
16. Genetics Home Reference: 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency (often shortened to HMG-CoA lyase deficiency) Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2015 [citado feb 2015]. 3-hydroxy-3-

methylglutaryl-CoA lyase deficiency. Disponible en: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/3-hydroxy-3-methylglutaryl-coa-lyase-deficiency>

17. Screening, Technology And Research in Genetics (STAR-G). Expanded Newborn Screening Using Tandem Mass Spectrometry. Disorders Factsheets: Organic Acid Disorders. Honolulu: STAR-G; 2014 [citado feb 2015]. Expanded Newborn Screening Using Tandem Mass Spectrometry. Disorders Factsheets: Organic Acid Disorders. Disponible en: <http://www.newbornscreening.info/>
18. 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria [Base de datos en internet]. Orphanet; 2014. Disponible en: <http://www.orpha.net>
19. Burgard. P, Cornel. M, Di Fillipo. F, Haege. G, Hoffmann. G, Lindner. M, et al. Report on the practices of newborn screening for rare disorders implemented in Member States of the European Union, Candidate, Potential Candidate and EFTA Countries. EU Tender “Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member States of the European Union” [Internet]; 2012 [citado feb 2015]. Disponible en: <http://ec.europa.eu>
20. Genetic Testing Registry: GTR. HMGCL 3-hydroxymethyl-3-methylglutaryl-CoA lyase. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2014 [citado feb 2015]. HMGCL 3-hydroxymethyl-3-methylglutaryl-CoA lyase. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/genes/3155/>
21. Puisac B, Ramos M, Arnedo M, Menao S, Gil-Rodríguez MC, Teresa-Rodrigo ME, et al. Characterization of splice variants of the genes encoding human mitochondrial HMG-CoA lyase and HMG-CoA synthase, the main enzymes of the ketogenesis pathway. Mol Biol Rep. 2012;39(4):4777-85.
22. Pie J, Lopez-Vinas E, Puisac B, Menao S, Pie A, Casale C, et al. Molecular genetics of HMG-CoA lyase deficiency. Mol Genet Metab. 2007;92(3):198-209.
23. Catalogue of Somatic mutations on cancer (COSMIC). HMGCL; [citado feb 2015]. HMGCL. Disponible en: <http://cancer.sanger.ac.uk/>.
24. Puisac B AM, Gil-Rodríguez MC, Teresa E, Angeles Pié, Bueno G, et al. HMG-CoA Lyase Deficiency. In: Ikehara Kenji, editor. Advances in the Study of Genetic Disorders. In Tech; 2011. Disponible en: <http://www.intechopen.com>.

25. Puisac B, Teresa-Rodrigo ME, Arnedo M, Gil-Rodríguez MC, Perez-Cerda C, Ribes A, et al. Analysis of aberrant splicing and nonsense-mediated decay of the stop codon mutations c.109G>T and c.504_505delCT in 7 patients with HMG-CoA lyase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2013;108(4):232-40.
26. Pie J, Casals N, Casale CH, Buesa C, Mascaro C, Barcelo A, et al. A nonsense mutation in the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase gene produces exon skipping in two patients of different origin with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *Biochem J.* 1997;323 (Pt 2):329-35.
27. Muroi J, Yorifuji T, Uematsu A, Shigematsu Y, Onigata K, Maruyama H, et al. Molecular and clinical analysis of Japanese patients with 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase (HL) deficiency. *Hum Genet.* 2000;107(4):320-6.
28. Lin WD, Wang CH, Lai CC, Tsai Y, Wu JY, Chen CP, et al. Molecular analysis of Taiwanese patients with 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase deficiency. *Clin Chim Acta.* 2009;401(1-2):33-6.
29. Fukao T, Mitchell G, Sass JO, Hori T, Orii K, Aoyama Y. Ketone body metabolism and its defects. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37:541-55.
30. Sass JO. Inborn errors of ketogenesis and ketone body utilization. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2012;35:23-8.
31. Sahai I, Marsden D. Newborn screening. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences.* 2009;46(2):55-82.
32. Lim JS, Tan ES, John CM, Poh S, Yeo SJ, Ang JS, et al. Inborn Error of Metabolism (IEM) screening in Singapore by electrospray ionization-tandem mass spectrometry (ESI/MS/MS): An 8 year journey from pilot to current program. *Mol Genet Metab.* 2014;113(1-2):53-61.
33. 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.
34. US National Library of Medicine. Newborn screening coding and terminology guide. HMG: 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria; 2011

[citado]. Disponible en: <http://newbornscreeningcodes.nlm.nih.gov/nb/sc/condition/HMG>

35. La Marca G. Mass spectrometry in clinical chemistry: the case of newborn screening. *J Pharm Biomed Anal.* 2014;101:174-82.
36. 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;33 Suppl 3:S133-8.
37. Yamaguchi S. Newborn screening in Japan: restructuring for the new era. *Ann Acad Med Singapore.* 2008;37(12 Suppl):13-5.
38. Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. *Pediatrics.* 2003;111(6 Pt 1):1399-406.
39. Lindner M, Gramer G, Haeye G, Fang-Hoffmann J, Schwab KO, Tacke U, et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases--report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:44.
40. 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.
41. Programa gallego para la detección precoz de enfermedades endocrinas e metabólicas en período neonatal. Programa galego para a detección precoz de enfermidades endocrinas e metabólicas en período neonatal. Evolución e resultados. 2014.
42. 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.
43. 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.

44. 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;33 Suppl 3:S341-8.
45. Niu D-M, Chien Y-H, Chiang C-C, Ho H-C, Hwu W-L, Kao S-M, et al. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33 (Suppl 2): S295-305.
46. La Marca G, Malvagia S, Casetta B, Pasquini E, Donati MA, Zammarchi E. Progress in expanded newborn screening for metabolic conditions by LC-MS/MS in Tuscany: Update on methods to reduce false tests. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31 Suppl 2:S395-404.
47. Programa gallego para la detección precoz de enfermedades endocrinas y metabólicas en periodo neonatal: comunicación personal (marzo de 2015) del Servicio de Programas Poblacionales de Cribado de la Consellería de Sanidade (Xunta de Galicia, España).
48. Sahai I, Zytkowicz T, Kotthuri SR, Kotthuri AL, Eaton RB, Akella RRD. Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism Using Tandem Mass Spectrometry: Experience of the Pilot Study in Andhra Pradesh, India. *Indian J Pediatr.* 2011;78(8):953-60.
49. 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.
50. Estrella J, Wilcken B, Carpenter K, Bhattacharya K, Tchan M, Wiley V. Expanded newborn screening in New South Wales: missed cases. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(6):881-7.
51. 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 Mex.* 2008;50(3):200-6.
52. Shigematsu Y, Hirano S, Hata I, Tanaka Y, Sudo M, Sakura N, et al. Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2002;776(1):39-48.

53. 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.
54. Zytkevich TH, Fitzgerald EF, Marsden D, Larson CA, Shih VE, Johnson DM, et al. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: a two-year summary from the New England Newborn Screening Program. *Clin Chem*. 2001;47(11):1945-55.
55. Fingerhut R, Olgemoller B. Newborn screening for inborn errors of metabolism and endocrinopathies: an update. *Anal Bioanal Chem*. 2009;393(5):1481-97.
56. Marín Soria JL, Aldamiz-Echevarria L, Castiñeiras Ramos DE, Dalmau Serra J, Fernández Sánchez A, González Lamuño D, et al. Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro Asociación Española para el estudio de Errores Congénitos del Metabolismo; 2009 [citado may 2015]. [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.seqc.es/>
57. National Newborn Screening and Genetics Resource Centre (NNSGRC). National Newborn Screening Status Report. Austin; 2014 [citado feb 2015]. Disponible en: <http://genes-r-us.uthscsa.edu/>
58. Victorian Government Department of Health Department of Health Screening and Cancer Prevention Unit. Newborn screening policy and guidelines2011; Disponible en: <http://www.vcgs.org.au/>.
59. Australian Government Department of Health. Inborn Error of Metabolism Programme. Australia; 2015 [citado feb 2015]. Disponible en: <http://www.health.gov.au/>
60. Canadian Organization for Rare Disorders (CORD). Newborn screening in Canada status report. Ontario; 2013 [citado feb 2015]. Disponible en: <http://www.raredisorders.ca/>
61. Loeber JG, Burgard P, Cornel MC, Rigter T, Weinreich SS, Rupp K, et al. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(4):603-11.

62. Seashore MR. The Organic Acidemias: An Overview. 2009. En: Pagon R, Adam M, Bird T editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington; 2009, [feb 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1134/>.
63. British Inherited Metabolic Disease Group (BIMGD). HMG CoA Lyase Deficiency - Acute descompensation; 2014 [citado mar 2015]. Disponible en: <http://www.bimdg.org.uk/>
64. Trefz FK, Frauendienst-Egger G. Metabolic & Genetic Information Center: 3-Hydroxy-3-methylglutariyl-CoA lyase deficiency; 2012 [citado feb 2015]. Disponible en: http://www.metagene.de/program/d_prg?id_d=4
65. Newborn Screening Ontario. Disease Fact Sheets: HMG-CoA lyase deficiency - Organic acid disorder. Ottawa; 2006 [citado mar 2015]. Disponible en: <http://www.newbornscreening.on.ca/>
66. Thomas E. Dietary management of inborn errors of amino acid metabolism with protein-modified diets. J Child Neurol. 1992;7 Suppl:S92-111.
67. Naylor EW, Chace DH. Automated tandem mass spectrometry for mass newborn screening for disorders in fatty acid, organic acid, and amino acid metabolism. J Child Neurol. 1999;14 Suppl 1:S4-8.
68. 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.
69. López Ruiz A, Caro López C, Delgado Pecellín C, Salamanca Rivera C, Vizuete Rebollo E, Aldana Espinal JM, et al. Programa de detección precoz de errores congénitos del metabolismo. Sevilla: Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía; 2011.
70. 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. New Zealand Medical Journal. 2012;125(1348):42-50.
71. 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.
72. Medical University of Vienna. Austrian newborn screening program for inherited metabolic and endocrinologic disorders. Vienna; 2015 [citado may 2015]. Disponible en: <http://www.meduniwien.ac.at/>
 73. Deutsche Gesellschaft Fur Neugeborenenenscreening (DGNS). National Screenig Report. Letzte Seitenaktualisierung; 2012 [citado may 2015]. Disponible en: <http://www.screening-dgns.de/>
 74. Health Council of the Netherlands. Neonatal screening: new recommendations. The Hague: Health Council of the Netherlands; 2015. Informe N°.: 2015/08.
 75. HRSA (Health Resources and Services Administration) U.S. Department of Health and Human Services. Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children: Recommended Uniform Screening Panel; 2015 [citado may 2015]. Disponible en: <http://www.hrsa.gov/>
 76. Department of Health and Human Services Australia. Newborn screening. Victoria; 2014 [citado may 2015]. Disponible en: <http://www.health.vic.gov.au/>
 77. Ministry of Health: National Screening Unit. Newborn Metabolic Screening Programme. New Zealand; 2014 [citado may 2015]. Disponible en: <http://www.nsu.govt.nz/>
 78. SingHealth Hospitals. Biochemical Genetics and National Expanded Newborn Screening (NENS) Laboratory; 2014 [citado may 2015]. Disponible en: <http://www.kkh.com.sg/>
 79. 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.
 80. Selim LA, Hassan SA-H, Salem F, Orabi A, Hassan FA, El-Mougy F, et al. Selective screening for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry in Egyptian children: A 5 year report. *Clinical Biochemistry.* 2014;47(9):823-8.

81. Huang X, Yang L, Tong F, Yang R, Zhao Z. Screening for inborn errors of metabolism in high-risk children: a 3-year pilot study in Zhejiang Province, China. *BMC Pediatrics*. 2012;12:18.
82. Han LS, Ye J, Qiu WJ, Gao XL, Wang Y, Gu XF. Selective screening for inborn errors of metabolism on clinical patients using tandem mass spectrometry in China: A four-year report. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(4):507-14.
83. Newborn screening Ontario. HMG-CoA Lyase Deficiency - Organic Acid Disorder Ontario; 2006 [citado feb 2015]. Disponible en: <http://www.newbornscreening.on.ca/>
84. Genetics Home Reference: Beta-ketothiolase deficiency. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2015 [citado feb 2015]. Beta-ketothiolase deficiency. Disponible en: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/beta-ketothiolase-deficiency>
85. Beta-ketothiolase deficiency [Base de datos en internet].Orphanet; 2015. Disponible en: <http://www.orpha.net/>
86. Advisability of expanding the Québec Newborn Blood Screening Program. Quebec: Institut National d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS); 2015 [citado mar 2015]. Fiche synthèse Pertinence d'élargir le programme de dépistage néonatal sanguin au Québec: Déficit en Bêta-Céthiolase (BKT). Disponible en: <http://www.inesss.qc.ca/>
87. Comité de calidad AECNE. Programas de cribado neonatal en España. Madrid: AECNE2014; Disponible en: <http://aecne.es/pdf/datos2013.pdf>.
88. Cubillo Serna I, Suarez Fernandez J, Merino Arribas JM, Diaz Ruiz J, Bustamante Hervas C, De Frutos Martinez C. [Mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency: neonatal onset]. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67(4):381-4.
89. Yeste Fernandez D, Castello Girona F, Mora Graupera J, Riudor Taravila E, Arranz Amo J, Ribes Rubio A, et al. [Ketoacidotic coma in an infant as the form of onset of a mitochondrial 2-methylacetoacetyl-CoA thiolase deficiency]. *An Esp Pediatr*. 1996;44(6):620-2.

90. Daum RS, Lamm PH, Mamer OA, Scriver CR. A “new” disorder of isoleucine catabolism. *Lancet*. 1971 Dec 11;2(7737):1289-90. PubMed PMID: 4143539.
91. Horii T, Yamaguchi S, Shinkaku H, Horikawa R, Shigematsu Y, Takayanagi M, et al. Inborn errors of ketone body utilization. *Pediatr Int*. 2015 Feb;57(1):41-8.
92. Thummler S, Dupont D, Acquaviva C, Fukao T, de Ricaud D. Different clinical presentation in siblings with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency and identification of two novel mutations. *Tohoku J Exp Med*. 2010;220(1):27-31.
93. Orphanet. Informes periódicos de Orphanet: prevalencia de las enfermedades raras.2014; Disponible en: <http://www.orpha.net/>.
94. Frézal J. Genatlas database, genes and development defects: ACAT1. University Paris Descartes; 2010 [citado mar 2015]. ACAT1: acetyl-Coenzyme A acetyltransferase 1 (acetoacetyl Coenzyme A thiolase). Disponible en: <http://www.genatlas.org/>
95. Genetics Home Reference: ACAT1. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2015 [citado feb 2015]. ACAT1. Disponible en: <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/ACAT1>
96. Genetic Testing Registry: GTR. ACAT1 acetyl-CoA acetyltransferase 1. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2014 [citado abr 2015]. ACAT1 acetyl-CoA acetyltransferase 1. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/genes/38/>
97. Fukao T, Yamaguchi S, Nagasawa H, Kano M, Orii T, Fujiki Y, et al. Molecular cloning of cDNA for human mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase and molecular analysis of 3-ketothiolase deficiency. *J Inher Metab Dis*. 1990;13(5):757-60.
98. Kano M, Fukao T, Yamaguchi S, Orii T, Osumi T, Hashimoto T. Structure and expression of the human mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase-encoding gene. *Gene*. 1991;109(2):285-90.
99. Fukao T, Yamaguchi S, Tomatsu S, Orii T, Frauendienst-Egger G, Schrod L, et al. Evidence for a structural mutation (347Ala to Thr) in a German family with 3-ketothiolase deficiency. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1991;179(1):124-9.

100. Fukao T, Nguyen HT, Nguyen NT, Vu DC, Can NT, Pham AT, et al. A common mutation, R208X, identified in Vietnamese patients with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (T2) deficiency. *Mol Genet Metab.* 2010;100(1):37-41.
101. Fukao T, Scriver CR, Kondo N. The clinical phenotype and outcome of mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency (beta-ketothiolase or T2 deficiency) in 26 enzymatically proved and mutation-defined patients. *Mol Genet Metab.* 2001;72(2):109-14.
102. Fukao T, Zhang GX, Sakura N, Kubo T, Yamaga H, Hazama A, et al. The mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (T2) deficiency in Japanese patients: urinary organic acid and blood acylcarnitine profiles under stable conditions have subtle abnormalities in T2-deficient patients with some residual T2 activity. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26(5):423-31.
103. Fukao T, Yamaguchi S, Kano M, Orii T, Osumi T, Hashimoto T. Molecular basis of 3-ketothiolase deficiency. *Progress in clinical and biological research.* 1992;375:573-81.
104. Fukao T, Yamaguchi S, Wakazono A, Orii T, Hoganson G, Hashimoto T. Identification of a novel exonic mutation at -13 from 5' splice site causing exon skipping in a girl with mitochondrial acetoacetyl-coenzyme A thiolase deficiency. *J Clin Invest.* 1994;93(3):1035-41.
105. Fukao T, Nakamura H, Song XQ, Nakamura K, Orii KE, Kohno Y, et al. Characterization N93S, I312T, and A333P missense mutations in two Japanese families with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency. *Human Mutation.* 1998;12(4):245-54.
106. Fukao T, Nakamura H, Nakamura K, Perez-Cerda C, Baldellou A, Barrionuevo CR, et al. Characterization of six mutations in five Spanish patients with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency: effects of amino acid substitutions on tertiary structure. *Mol Genet Metab.* 2002;75(3):235-43.
107. Korman SH. Inborn errors of isoleucine degradation: A review. *Mol Genet Metab.* 2006;89(4):289-99.
108. Fukao T. Beta-Ketothiolase deficiency. *Orphanet encyclopedia.* 2004.

109. Middleton B, Bartlett K, Romanos A, Gomez Vazquez J, Conde C, Cannon RA, et al. 3-Ketothiolase deficiency. *Eur J Pediatr.* 1986;144(6):586-9.
110. Merinero B, Pérez-Cerdá C, García MJ, Carrasco S, Lama R, Ugarte M, et al. β -Ketothiolase deficiency: Two siblings with different clinical conditions. *J Inherit Metab Dis.* 1987;10(2 Supplement):276-8.
111. Law C-Y, Lam C-W, Ching C-k, Yau K-CE, Ho T-w, Lai C-k, et al. NMR-based urinalysis for beta-ketothiolase deficiency. *Clinica Chimica Acta.* 2015;438:222-5.
112. Sovik O. Mitochondrial 2-methylacetoacetyl-CoA thiolase deficiency: An inborn error of isoleucine and ketone body metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 1993;16(1):46-54.
113. Akella RR, Aoyama Y, Mori C, Lingappa L, Cariappa R, Fukao T. Metabolic encephalopathy in beta-ketothiolase deficiency: the first report from India. *Brain & development.* 2014;36(6):537-40.
114. Altintas B, Tezic T, Coskun T, Ozalp I, Kukner S, Kaya A. Beta-ketothiolase deficiency. A case report. *Turk J Pediatr.* 1992;34(1):43-6.
115. Arica V, Arica SG, Dag H, Onur H, Obut O, Gulbayzar S. Beta-ketothiolase deficiency brought with lethargy: case report. *Hum Exp Toxicol.* 2011;30(10):1724-7.
116. El-Hashash OAAM, Seoudi TMM, Nadi HM. Beta-ketothiolase deficiency in an Indian patient living in Kuwait. *Kuwait Medical Journal.* 2010;42(1):63-5.
117. Elleau C, Parrot-Roulaud F, Perel Y, Divry P, Rolland MO, Zabot MT, et al. [Beta-ketothiolase deficiency: a case of ketoacidosis with hyperglycinemia]. *Pediatric.* 1992;47(3):185-9.
118. Alpha-Methylacetoacetic aciduria [Base de datos en internet]. OMIM; 2009. Disponible en: <http://omim.org/entry/203750>.
119. Ozand PT, Rashed M, Gascon GG, al Odaib A, Shums A, Nester M, et al. 3-Ketothiolase deficiency: a review and four new patients with neurologic symptoms. *Brain & development.* 1994;16 Suppl:38-45.

120. Arani KS, Soltani B. First report of 3-Oxothiolase deficiency in Iran. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2014;12(2).
121. Fontaine M, Briand G, Ser N, Armelin I, Rolland MO, Degand P, et al. Metabolic studies in twin brothers with 2-methylacetoacetyl-CoA thiolase deficiency. *Clin Chim Acta*. 1996;255(1):67-83.
122. McHugh DMS, Cameron CA, Abdenur JE, Abdulrahman M, Adair O, AlNuaimi SA, et al. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: A worldwide collaborative project. *Genetics in Medicine*. 2011;13(3):230-54.
123. Sarafoglou K, Matern D, Redlinger-Grosse K, Bentler K, Gaviglio A, Harding CO, et al. Siblings with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency not identified by newborn screening. *Pediatrics*. 2011;128(1):e246-50.
124. Zhang GX, Fukao T, Rolland MO, Zobot MT, Renom G, Touma E, et al. Mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (T2) deficiency: T2-deficient patients with “mild” mutation(s) were previously misinterpreted as normal by the coupled assay with tiglyl-CoA. *Pediatr Res*. 2004;56(1):60-4.
125. National Health Service (NHS) NSP. Inherited metabolic diseases; 2015 [citado may 2015]. Disponible en: <http://newbornbloodspot.screening.nhs.uk/>
126. Catanzano F, Ombrone D, Di Stefano C, Rossi A, Nosari N, Scolamiero E, et al. The first case of mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency identified by expanded newborn metabolic screening in Italy: the importance of an integrated diagnostic approach. *J Inherit Metab Dis*. 2010 Dec;33 Suppl 3:S91-4. PubMed PMID: 20157782.
127. British Inherited Metabolic Disease Group (BIMGD). Defects of Ketone metabolism - Acute descompensation; 2008 [citado mar 2015]. Disponible en: <http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/>
128. Gibson KM, Elpeleg ON, Bennett MJ. beta-Ketothiolase (2-methylacetoacetyl-coenzyme A thiolase) deficiency: identification of two patients in Israel. *J Inherit Metab Dis*. 1996;19(5):698-9.

129. Kaye MA. Disorders of ketone production and utilization. *Mol Genet Metab.* 2006 Apr;87(4):281-3.
130. Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med.* 2003;348(23):2304-12.

9 Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda bibliográfica

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

Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas

HTA, DARE y NHSEED (CRD Databases)

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

Cochrane library plus

- #1 (NEONATAL SCREENING) OR (NEONAT* SCREEN*)
OR (NEWBORN SCREEN*) [2014 -]
- #2 (INFANT) OR (NEWBORN) [2014 -]
- #3 MASS SCREENING [2014 -]
- #4 #2 AND #3 [2014 -]

- #5** #1 OR #4 [2014 -]
- #6** (METABOLISM) AND (INBORN ERROR*) [2014 -]
- #7** INBORN ERROR* [2014 -]
- #8** #6 OR #7 [2014 -]
- #9** #5 AND #8 [2014 -]
- #10** (SPECTRUM ANALYSIS) AND (MASS) [2014 -]
- #11** (MASS SPECT*) OR (MS SPECT*) OR (TANDEM MASS) [2014 -]
- #12** #10 OR #11
- #13** #9 AND #12

Bases de datos generales

Medline (PubMed)

- #1** Neonatal screening
- #2** Neonat* screen*
- #3** Newborn* screen*
- #4** mass screening
- #5** Infant, newborn
- #6** #4 AND #5
- #7** #1 OR #2 OR #3 OR #6
- #8** Metabolism, inborn errors
- #9** Inborn error*
- #10** #8 OR #9

- #11 #7 AND #10
- #12 Spectrum analysis, mass
- #13 Mass spect*
- #14 MS spect*
- #15 Tandem mass
- #16 #12 OR #13 OR #14 OR #15
- #17 #11 AND #16
- #18 #11 AND #16 Filters: Publication date from 2014/01/01 to -
- #19 letter* OR Conference* OR Congress* OR Editorial* OR Note* OR Meeting* OR Proceeding* Filters: Publication date from 2014/01/01 to -
- #20 #18 not #19 Filters: Publication date from 2014/01/01 to -

Embase (OVID SP)

- #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="2014 - "

Web of science (Web of Knowledge)

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

Informes de evaluación de las agencias de tecnologías sanitarias

INAHTA

Newborn OR neonatal OR inborn AND screening

2 Búsquedas específicas: aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica

Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas

HTA, DARE, NHS EED (CRD databases)

- #1** (HMG CoA Lyase) or (CoA lyase) or (Hydroxymethylglutaric Aciduria) or (3-Hydroxy 3-Methyl Glutaric Aciduria) or (Hydroxymethylglutaryl-CoA Lyase) or (3-Hydroxy-3-Methylglutaric Aciduria) or (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Lyase):ti,ab,kw

Cochrane Library (Wiley)

- #1** (HMG CoA Lyase) or (CoA lyase) or (Hydroxymethylglutaric Aciduria) or (3-Hydroxy 3-Methyl Glutaric Aciduria) or (Hydroxymethylglutaryl-CoA Lyase) or (3-Hydroxy-3-Methylglutaric Aciduria) or (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Lyase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

Bases de datos generales

Medline (PubMed)

- #1** “3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Lyase Deficiency”[Supplementary Concept]
- #2** (“HMG CoA Lyase”[TIAB] OR “CoA lyase”[TIAB] OR “Hydroxymethylglutaric Aciduria”[TIAB] OR “3-Hydroxy 3-Methyl Glutaric Aciduria”[TIAB] OR “Hydroxymethylglutaryl-CoA Lyase”[TIAB] OR

“3-Hydroxy-3-Methylglutaric Aciduria”[TIAB] OR
“3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Lyase”[TIAB]

#3 1 OR 2

#4 deficienc*[TIAB]

#5 3 AND 4

#6 ((English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]) AND ((infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH]) OR infant[MeSH] OR infant[MeSH:noexp] OR child, preschool[MeSH] OR child[MeSH:noexp])))

Embase (OVID SP)

#1 exp hydroxymethylglutaryl coenzyme A lyase/ or exp 3 hydroxy 3 methylglutaryl coenzyme A/

#2 (“HMG CoA Lyase” or “CoA lyase” or “Hydroxymethylglutaric Aciduria” or “3-Hydroxy 3-Methyl Glutaric Aciduria” or “Hydroxymethylglutaryl-CoA Lyase” or “3-Hydroxy-3-Methylglutaric Aciduria” or “3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Lyase”).ti. or (“HMG CoA Lyase” or “CoA lyase” or “Hydroxymethylglutaric Aciduria” or “3-Hydroxy 3-Methyl Glutaric Aciduria” or “Hydroxymethylglutaryl-CoA Lyase” or “3-Hydroxy-3-Methylglutaric Aciduria” or “3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Lyase”).ab.

#3 1 OR 2

#4 deficienc*.ti. or deficienc*.ab.

#5 3 AND 4

#6 limit 5 to (embryo <first trimester> or infant <to one year> or child <unspecified age> or preschool child <1 to 6 years> or school child <7 to 12 years>)

Web of Science (WoK)

- #1 TOPIC: (“HMG CoA Lyase” or “CoA lyase” or “Hydroxymethylglutaric Aciduria” or “3-Hydroxy 3-Methyl Glutaric Aciduria” or “Hydroxymethylglutaryl-CoA Lyase” or “3-Hydroxy-3-Methylglutaric Aciduria” or “3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Lyase”) OR TITLE: (“HMG CoA Lyase” or “CoA lyase” or “Hydroxymethylglutaric Aciduria” or “3-Hydroxy 3-Methyl Glutaric Aciduria” or “Hydroxymethylglutaryl-CoA Lyase” or “3-Hydroxy-3-Methylglutaric Aciduria” or “3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Lyase”) OR TOPIC: (hydroxymethylglutaryl coenzyme A lyase) OR TITLE: (hydroxymethylglutaryl coenzyme A lyase) OR TOPIC: (3 hydroxy 3 methylglutaryl coenzyme A) OR TITLE: (3 hydroxy 3 methylglutaryl coenzyme A)
- #2 TOPIC: (deficienc*) OR TITLE: (deficienc*)
- #3 1 AND 2
- #4 TOPIC: (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: (morbidity or mortality or survival analysis or disease susceptibility or disease progression or natural history or epidemiolog* or genetic heterogeneity or incidence or prevalence)
- #5 3 AND 4

Scopus (Elsevier)

- #1 (TITLE-ABS-KEY ((hmg coa lyase) OR (coa lyase) OR (hydroxymethylglutaric aciduria) OR (3-hydroxy 3-methyl glutaric aciduria) OR (hydroxymethylglutaryl-coa lyase) OR (3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria) OR (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a lyase)))
- #2 AND (TITLE-ABS-KEY (morbidit* OR mortalit* 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

Informes de evaluación de las agencias de tecnologías sanitarias

Inahta

#1. “HMG CoA Lyase” or “CoA lyase” or
“Hydroxymethylglutaric Aciduria” or “3-Hydroxy 3-Methyl
Glutaric Aciduria” or “Hydroxymethylglutaryl-CoA Lyase”
or “3-Hydroxy-3-Methylglutaric Aciduria” or “3-Hydroxy-3-
Methylglutaryl-Coenzyme A Lyase”

3 Búsquedas específicas: deficiencia de β -cetotilasa

Bases de datos especializadas en Revisiones Sistemáticas

HTA, DARE, NHS EED (CRD databases)

#1 “Beta ketothiolase deficiency” or “2-Methyl-
3-Hydroxybutyric Acidemia” or “2-methyl-3-
hydroxybutyricacidemia” or “Alpha-Methylacetoacetic
Aciduria” or “3-Methylhydroxybutyric Acidemia”
or “Alpha-Methylacetoacetic Aciduria” or “Alpha-
methylacetoaceticaciduria” or “2-Alpha-Methyl-3-
Hydroxybutyricacidemia”

#2 (“3-Alpha-Ketothiolase” or “3-Alpha-Oxothiolase” or
“3-ketothiolase 3-oxothiolase” or “Beta-Ketothiolase”
or “Mitochondrial 2-Methylacetoacetyl-Coa Thiolase”
or “Mitochondrial Acetoacetyl-CoA Thiolase” or
“B-Ketothiolase”)

#3 1 OR 2

#4 deficienc*

#5 #3 AND #4

Cochrane Library (Wiley)

- #1** “Beta ketothiolase deficiency” or “2-Methyl-3-Hydroxybutyric Acidemia” or “2-methyl-3-hydroxybutyricacidemia” or “Alpha-Methylacetoacetic Aciduria” or “3-Methylhydroxybutyric Acidemia” or “Alpha-Methylacetoacetic Aciduria” or “Alpha-methylacetoaceticaciduria” or “2-Alpha-Methyl-3-Hydroxybutyricacidemia”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #2** (“3-Alpha-Ketothiolase” or “3-Alpha-Oxothiolase” or “3-ketothiolase 3-oxothiolase” or “Beta-Ketothiolase” or “Mitochondrial 2-Methylacetoacetyl-Coa Thiolase” or “Mitochondrial Acetoacetyl-CoA Thiolase” or “B-Ketothiolase” OR Ketothiolase):ti, ab, kw (Word variations have been searched)
- #3** #1 OR #2
- #4** deficien*:ti, ab, kw (Word variations have been searched)
- #5** #3 AND #4

Bases de Datos Generales

Medline (PubMed)

- #1** “Acetyl-CoA C-Acyltransferase”[Mesh] OR “Acetyl-CoA C-Acyltransferase”[TIAB] OR “Beta ketothiolase deficiency”[Supplementary Concept] OR “2-Methyl-3-Hydroxybutyric Acidemia”[TIAB] OR “2-methyl-3-hydroxybutyricacidemia”[TIAB] OR “Alpha-Methylacetoacetic Aciduria”[TIAB] OR “3-Methylhydroxybutyric Acidemia”[TIAB] OR “Alpha-Methylacetoacetic Aciduria”[TIAB] OR “Alpha-methylacetoaceticaciduria”[TIAB] OR “2-Alpha-Methyl-3-Hydroxybutyricacidemia”[TIAB] OR “3-Alpha-Ketothiolase”[TIAB] OR “3-Alpha-Oxothiolase”[TIAB] OR “3-ketothiolase”[TIAB] OR “3-oxothiolase”[TIAB] OR “Beta-Ketothiolase”[TIAB] OR “Mitochondrial 2-Methylacetoacetyl-Coa Thiolase”[TIAB] OR “Mitochondrial Acetoacetyl-CoA Thiolase”[TIAB] OR “B-Ketothiolase”[TIAB] OR “Ketothiolase*[TIAB]”

#2 deficienc*[TIAB]

#3 1 AND 2

#4 (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])

AND (infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH])

#5 #1 AND #4

Embase (OVID SP)

#1 (“Acetyl-CoA C-Acyltransferase” or “Beta ketothiolase deficiency” or “2-Methyl-3-Hydroxybutyric Acidemia” or “2-methyl-3-hydroxybutyricacidemia” or “Alpha-Methylacetoacetic Aciduria” or “3-Methylhydroxybutyric Acidemia” or “Alpha-Methylacetoacetic Aciduria” or “Alpha-methylacetoaceticaciduria” or “2-Alpha-Methyl-3-Hydroxybutyricacidemia”).ab. OR (“Beta ketothiolase deficiency” or “2-Methyl-3-Hydroxybutyric Acidemia” or “2-methyl-3-hydroxybutyricacidemia” or “Alpha-Methylacetoacetic Aciduria” or “3-Methylhydroxybutyric Acidemia” or “Alpha-Methylacetoacetic Aciduria” or “Alpha-methylacetoaceticaciduria” or “2-Alpha-Methyl-3-Hydroxybutyricacidemia”).ti,ab.

#2 (“3-Alpha-Ketothiolase” or “3-Alpha-Oxothiolase” or “3-ketothiolase 3-oxothiolase” or “Beta-Ketothiolase” or “Mitochondrial 2-Methylacetoacetyl-Coa Thiolase” or “Mitochondrial Acetoacetyl-CoA Thiolase” or “B-Ketothiolase” or Ketothiolase).ab. OR (“3-Alpha-Ketothiolase” or “3-Alpha-Oxothiolase” or “3-ketothiolase 3-oxothiolase” or “Beta-Ketothiolase” or “Mitochondrial 2-Methylacetoacetyl-Coa Thiolase” or “Mitochondrial Acetoacetyl-CoA Thiolase” or “B-Ketothiolase” or Ketothiolase).ti.

#3 #1 or #2

#4 deficienc*.ab. or deficienc*.ti.

- #5 Limit 4 to (embase and (embryo <first trimester> or infant <to one year> or child <unspecified age> or preschool child <1 to 6 years> or school child <7 to 12 years>))

Web of Science (WoK)

- #1 TOPIC:(“Beta ketothiolase deficiency” or “2-Methyl-3-Hydroxybutyric Acidemia” or “2-methyl-3-hydroxybutyricacidemia” or “Alpha-Methylacetoacetic Aciduria” or “3-Methylhydroxybutyric Acidemia” or “Alpha-Methylacetoacetic Aciduria” or “Alpha-methylacetoaceticaciduria” or “2-Alpha-Methyl-3-Hydroxybutyricacidemia” OR TITLE: “Beta ketothiolase deficiency” or “2-Methyl-3-Hydroxybutyric Acidemia” or “2-methyl-3-hydroxybutyricacidemia” or “Alpha-Methylacetoacetic Aciduria” or “3-Methylhydroxybutyric Acidemia” or “Alpha-Methylacetoacetic Aciduria” or “Alpha-methylacetoaceticaciduria” or “2-Alpha-Methyl-3-Hydroxybutyricacidemia”) and deficienc*
- #2 TOPIC:((“3-Alpha-Ketothiolase” or “3-Alpha-Oxothiolase” or “3-ketothiolase 3-oxothiolase” or “Beta-Ketothiolase” or “Mitochondrial 2-Methylacetoacetyl-Coa Thiolase” or “Mitochondrial Acetoacetyl-CoA Thiolase” or “T2” or “B-Ketothiolase”) and deficienc*) OR TITLE:((“3-Alpha-Ketothiolase” or “3-Alpha-Oxothiolase” or “3-ketothiolase 3-oxothiolase” or “Beta-Ketothiolase” or “Mitochondrial 2-Methylacetoacetyl-Coa Thiolase” or “Mitochondrial Acetoacetyl-CoA Thiolase” or “B-Ketothiolase” OR Ketothiolase) and deficienc*)
- #3 1 OR 2

Scopus (Elsevier)

- #1 ((TITLE-ABS-KEY («Acetyl-CoA C-Acyltransferase» OR «Beta ketothiolase deficiency» OR «2-Methyl-3-Hydroxybutyric Acidemia» OR «2-methyl-3-hydroxybutyricacidemia» OR «Alpha-Methylacetoacetic Aciduria» OR «3-Methylhydroxybutyric Acidemia» OR «Alpha-Methylacetoacetic Aciduria») OR TITLE-ABS-KEY («3-Alpha-Ketothiolase» OR «3-Alpha-Oxothiolase»

OR «3-ketothiolase 3-oxothiolase» OR «Beta-Ketothiolase» OR «Mitochondrial 2-Methylacetoacetyl-Coa Thiolase» OR «Mitochondrial Acetoacetyl-CoA Thiolase» OR «B-Ketothiolase» OR ketothiolase)) AND ((TITLE-ABS-KEY (deficienc*)

Informes de evaluación de las agencias de tecnologías sanitarias

Inahta

- #1** (“Beta ketothiolase deficiency” or “2-Methyl-3-Hydroxybutyric Acidemia” or “2-methyl-3-hydroxybutyricacidemia” or “Alpha-Methylacetoacetic Aciduria” or “3-Methylhydroxybutyric Acidemia” or “Alpha-Methylacetoacetic Aciduria” or “Alpha-methylacetoaceticaciduria” or “2-Alpha-Methyl-3-Hydroxybutyricacidemia”) and deficienc*
- #2** (“3-Alpha-Ketothiolase” or “3-Alpha-Oxothiolase” or “3-ketothiolase 3-oxothiolase” or “Beta-Ketothiolase” or “Mitochondrial 2-Methylacetoacetyl-Coa Thiolase” or “Mitochondrial Acetoacetyl-CoA Thiolase” or Ketothiolase or “B-Ketothiolase”) and deficienc*
- #3** 1 OR 2

Anexo 2. 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 (19).

Anexo 3. Cribado MS/MS vs Cribado Selectivo o Diagnóstico Clínico

Autor/Año	CRIBADO MS/MS			CRIBADO SELECTIVO MS/MS			NO CRIBADOS/CLÍNICA		
	Población	N° Casos		Población	N° Casos		Población	N° Casos	
		HMG	BKT		HMG	BKT		HMG	BKT
Lim 2014 (32)	177 267	0	0	-			140 000	0	1
Lund 2012 (10)	524 049	0	0				82 930	0	0
Wilson 2012 (70)	185 000	0	0				175 000	0	1
Wilcken 2009 (49)	461 5000	0	3				1 551 200	0	3
Shigematsu 2002 (52)	102 200	0	-	164	1	-	-		
Abdel-Hamid 2007 (71)	1 158	0	-	362	1	-			
Yoon 2005 (53)	79 179	0	0	6 7956	0	0			
Selim 2014 (80)	-			3 380	0	6	-		
Al Riyami 2012 (13)				1 100	9	2			
Huang 2012 (81)				11 060	1	-			
Hang 2007 (82)				3 070	2	5			

Fuente: elaboración propia

Anexo 4. Tablas de evidencia

ESTUDIO	RESULTADOS																							
<p>Cita: Lim et al. (2013) (32). Lugar: Singapur. Técnica: MS/MS: 2005-2009 (piloto);API 2000. >2009: API 3200. Toma de muestra: >24 horas de vida (independiente de la edad gestacional o estado de alimentación). (Edad media 47,9 horas). Prematuros (<36 semanas): 2 muestras adicionales a la 2 y 3-4 semanas de vida. Patologías cribadas: 42 ECM: 20 principales (que incluye la HMG y la BKT) y 22 secundarias. Cohorte: 177 267 RN cribados. Estudio piloto (2006-2010): 61 313 RN. Programa definitivo (2010-2014): 115 954 RN (Incluye datos de pacientes confirmados por MS/MS y diagnosticados clínicamente). Análisis confirmatorios: estudios bioquímicos y/o moleculares.</p>	<p>Proceso análisis: Al inicio del programa se utilizaron como puntos de corte el percentil 99 de la distribución de la población normal, la cual se estableció a partir del análisis de 3000 muestras de RN sanos. A partir de agosto de 2010 utilizaron el valor absoluto en lugar del percentil 99. Estos datos proceden de una población de 34 983 RN. Si la muestra está significativamente alterada, se repite el test en la misma muestra de sangre. Si el resultado está próximo al valor límite se requiere una nueva muestra (rellamada). Resultados del test disponibles en 3,5 días. Intervalo de tiempo entre el diagnóstico y el inicio de tratamiento: 8,7 días. Resultados: Se detectaron 56 casos: 27 organoacidurias, 28 defectos de la oxidación de los ácidos grasos y 10 aminoacidopatías. En total se detectaron 11 de las 20 enfermedades principales (Core conditions*) y 7 de las 22 secundarias. Tasa de detección: 1: 3 165. Sensibilidad: 95,59%, Especificidad: 99,85%, falsos positivos: 0,15% y VPP: 20%. Acidemias orgánicas: tasa de detección: 1: 6 565, FP: 120, Especificidad: 99,93% y VPP: 18%. Defectos oxidación ácidos grasos: tasa de detección: 1:6 330, FP: 54, Especificidad: 99,96 y VPP: 34%. Aminoacidopatías: tasa de detección 1:17 726, FP: 88, Especificidad: 99,85 y VPP: 20%. Durante el programa piloto, 667 muestras fueron positivas (1,1% RN) y precisaron evaluación: 180 muestras (0,3%) se enviaron a confirmación, diagnosticando 20 casos y, 487 precisaron una segunda muestra de las cuales, aproximadamente el 73% de las muestras de la rellamada fueron normales. Al reajustar los puntos de corte para la tirosina, la C3 y la C5DC y al introducir un cribado en dos pasos para la MMA y la Tyr-I redujeron significativamente la tasa de FP y el porcentaje de rellamada. Se detectaron 4 FN: 1 OTC y 3 CTN-III. Periodo de estudio/seguimiento: 8 años (4 años del estudio piloto)+ 4 años del programa definitivo). No indica seguimiento de la evolución de los casos.</p> <table border="1" data-bbox="566 710 1707 858"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Período Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección $\mu\text{mol/L}$</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Singapur</td> <td rowspan="2">2006-2014</td> <td rowspan="2">>24h</td> <td>HMG</td> <td>C5OH/C8>10,0</td> <td>0</td> <td rowspan="2">177 267</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>BKT</td> <td>C5:1>0,03 C5OH>1,00</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>% asintomáticos al diagnóstico MS/MS: no especifica. % sin secuelas significativas en última revisión: no especifica.</p> <p>Como el cribado por MS/MS es voluntario predican que para ese periodo de tiempo (2006-2014) 140 000 RN no serían cribados entre los que esperarían detectar 44 casos. Sin embargo desde 2006 solo detectan 6 casos (2 MMA, 1 BKT, 1 IVA, 1 MCADD y 1 MCD). Estos pacientes presentaron clínica y fueron diagnosticados tras realizar el test. La mayoría de ellos sufrieron complicaciones neurológicas y del desarrollo irreversibles.</p> <p>*Core condition (enfermedad principal): enfermedad que se considera tratable y que si se diagnostica y trata de forma precoz presenta un buen pronóstico. *Secondary condition (enfermedad secundaria): se utiliza como parte del diagnostico diferencial de una enfermedad principal.</p>	Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	Singapur	2006-2014	>24h	HMG	C5OH/C8>10,0	0	177 267	-	-	BKT	C5:1>0,03 C5OH>1,00	0	-	-
Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																
Singapur	2006-2014	>24h	HMG	C5OH/C8>10,0	0	177 267	-	-																
			BKT	C5:1>0,03 C5OH>1,00	0		-	-																

ESTUDIO	RESULTADOS																
<p>Cita: Programa gallego de cribado de metabolopatías (2014) (40, 41).</p> <p>Lugar: Galicia (España).</p> <p>Técnica: MS/MS (API 2000).</p> <p>Toma de muestra: Hasta Dic 2002: 5^a-8^a día. Dic 2002-2014: 3^a día/48h tras 1^a ingesta.</p> <p>Patologías cribadas: >30 ECM: incluye HMG y BKT.</p> <p>Cohorte: 311 609 RN cribados desde Jul 2000 hasta 2014</p> <p>Proceso de análisis: Al laboratorio llega 1 muestra de sangre y orina impregnada en papel, por cada niño. Si 1^a muestra: resultado de acilcarnitinas en la muestra sangre impregnada en papel: ALTERADO, se reanaliza la 1^a muestra de sangre por duplicado y se analiza por MS/MS las acilcarnitinas, aminoácidos y ácidos orgánicos en la muestra de orina impregnada en papel. Con la información de ambos análisis el resultado puede ser: - NORMAL: Se informa a la familia. - NO CONCLUYENTE: Solicitud de nueva muestra de sangre y orina. A esta 2^a muestra se le hace directamente sangre y orina para tener los dos resultados y concluir -ALTAMENTE SOSPECHOSO DE PATOLOGÍA: Se remite a la Unidad de diagnóstico y tratamiento.</p> <p>Análisis confirmatorios: Estudio enzimático y/o molecular.</p>	Resultados:																
	Número de nacimientos en Galicia. Número de neonatos participantes. Taxa de participación. N° de neonatos analizados por TMS. Periodo 2000-2014.																
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
	N° de nacimientos	19 463	19 393	19 337	20 243	20 654	21 136	21 450	21 786	23 238	22 614	22 039	21 603	21 137	19 753	19 622	313 498
	RN participantes	19 201	19 139	19 180	20 150	20 404	20 989	21 229	21 672	23 106	22 523	22 031	21 588	21 071	19 713	19 613	311 609
	% Participación	98,65	98,69	99,19	99,54	98,79	99,30	98,97	99,48	99,43	99,60	99,96	99,93	99,69	99,65	99,95	99,40
	RN analizados por MS/MS	19 201	19 139	19 180	20 150	20 404	20 989	21 229	21 672	23 106	22 523	22 031	21 588	21 071	19 713	19 613	311 609
	Datos para el periodo 2000-2014:																
	Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección µmol/L	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN								
	España (Galicia)	2000-2014	Hasta Dic 2002: 5 ^a -8 ^a día	HMG	C5OH>0,46 C6DC	1	311 609	1:311 609	0,32								
Dic 2002-2013: 3 ^a día/48h tras 1 ^a ingesta			BKT	-	0	-		-									
Datos para el periodo 2000-2010:																	
ECM	Umbral detección µmol/L	Población cribada	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN						
HMG	C5OH C6DC	210 165	210 158	1	0	6 ^a	0,0028	100	99,99	14,3	100						
BKT	-	210 165	-	0	0	-	-	-	-	-	-						
a: se incluyen dos elevaciones transitorias que se resolvieron de forma espontánea, debidas a la transferencia de metabolitos a través de la placenta.																	
Periodo de estudio/seguimiento: 13 años/ 54 meses de media.																	
HMG: el caso fue asintomático en el momento del diagnóstico. Sufrió algunos episodios de descompensación moderados en el periodo neonatal y la edad de un año. A los 6 años sufrió una descompensación con insuficiencia renal más grave que precisó su ingreso en la UCI. Actualmente presenta buen estado de salud, con desarrollo psicomotor e intelectual normal y está sometido a tratamiento (restricción dietética de proteínas y grasas ,suplementos de L-carnitina y fórmulas sin lisina y con bajo contenido en triptófano).																	

ESTUDIO	RESULTADOS																																																								
<p>Cita: Lund et al. (2012) (10).</p> <p>Lugar: Dinamarca, Islas Feroe y Groenlandia.</p> <p>Técnica: MS/MS. 1 Feb 2002- 30 Jun 2003; SciEx API2000. 1 Jul 2003 - 1 Feb 2009; PerkinElmer NeoGram Amino acids and acylcarnitines tandem mass spectrometry kit (MS-8970EY). 2 Feb 2009- 31 Mar 2011; PerkinElmer NeoBase non-derivatized MS/MS kit™ (3040-0010) que incluye el análisis de SCA. Waters Micromass Quattro micro™ tandem mass spectrometers. Software SpecimentGate™, PerkinElmer.</p> <p>Toma de muestra: 2002-2009 (periodo piloto): 4º-9º día (mediana 5 días). 2009-2011 (cribado rutinario): 2º-3º día (mediana 2,5 días). En los RN <u>prematuros</u> se repitió el test en la semana 32 de gestación o cuando se iniciaba la alimentación oral.</p> <p>Patologías cribadas: 22 ECM: incluye HMG y BKT.</p> <p>Cohorte: 504 049 RN cribados. Desde 1 Feb de 2002 a 31 Mar 2011. (periodo piloto 2002-2009 + cribado rutinario). También se recogen datos de <u>82 930 RN</u> nacidos en ese mismo periodo y <u>no cribados</u>. <1% RN declinaron screening.</p> <p>Análisis confirmatorios: Ácidos orgánicos en orina (GC/MS). Acilcarnitinas en plasma (HPLC-FL o UPLC-UV). Análisis molecular.</p>	<p>Proceso análisis: Las muestras positivas en el test inicial son reanalizadas y si éste segundo resultado también está alterado, se deriva a confirmación. Las unidades de los puntos de corte son unidades arbitrarias (U). Para el caso de la HMG y de la BKT, los puntos de corte que se recogen en la tabla son los establecidos en el estudio piloto de forma inicial para el periodo 2002-2003.</p> <p>Resultados MS/MS: Se detectaron 114 casos de alguna metabolopatía, 190 FP y 12 FN. De los VP, 102 fueron de RN y 12 de madres (CTP I, HLCS y 3-MCCD). Entre los 102 RN VP no hubo ningún fallecimiento durante el seguimiento (media: 45 meses) y el 94% no presentó secuelas significativas en la última revisión. Frecuencia global para todas las metabolopatías: MS/MS: 1:4 942 (1:4 421 incluyendo los casos maternos); No cribados: 1:3 190; Corte histórica: 1: 8 330. VPP global: 37% y tasa de falsos positivos del 0,038%. La tasa de FP varió a lo largo del estudio del 0,06% al inicio al 0,03% al durante el último año. Especificidad global: 99,99% y sensibilidad global: 92%. Resultados del test disponibles: Antes de Feb 2009 (piloto): en 2-7 días; Después de Feb 2009: 2-3 días.</p> <p>Resultados población no cribada: Se detectaron 26 casos: 0 BKT, 0 HMG y 2 HLCS (elevación de C5OH). Resultados globales: frecuencia: 1:4 421, FP 0,038, VPP 37%.</p> <p>Periodo de estudio/seguimiento: 9 años (HMG 4 años y BKT 7 años) / 45 meses de media (rango 2-109 meses).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección µmol/L</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Dinamarca, Islas Feroe y Groenlandia</td> <td>2002-2006</td> <td>Antes de Feb 2009: 4º-9º día (mediana=5)</td> <td>HMG</td> <td>Primario: C5OH>1,1 U Secundario: C5OH/CO>0,028 o C6DC>0,19 U</td> <td>0</td> <td>245 747</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>2002-2009</td> <td>Después: 2º-3º día (mediana 2,5 días)</td> <td>BKT</td> <td>Primario: C5:1>0,022 U Secundario: C5:1/CO>0,0085 U</td> <td>0</td> <td>363 538</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>% FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HMG</td> <td>245 740</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>7ª</td> <td>0,0028ª</td> <td>-</td> <td>99,99</td> <td>0</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>BKT</td> <td>363 538</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0,0003</td> <td>-</td> <td>99,99</td> <td>0</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Los resultados que se recogen en la tabla son para el incremento de C5OH.</p> <p>% asintomáticos al diagnóstico: no especifica para HMG ni para BKT. % sin secuelas significativas en última revisión: no especifica.</p> <p>HMG: su cribado se inició en 2002 como parte del estudio piloto y cesó en octubre de 2006. Hasta octubre de 2006 la elevación de C5OH y C5OH/CO y/o C6DC era indicativa de 3-MCC, HMG, 3-MGCH y HLCS. A partir de octubre de 2006 se modifica el algoritmo del incremento de C5OH y únicamente se evalúa la HLCS: a las muestras de sangre que mostraban elevación de C5OH se les realizaba análisis del gen HLCS. Para todo el periodo de estudio (2002-2011), 38 RN mostraron elevación de C5OH/marcador secundario confirmándose 16: 3RN con HLCS, 1RN con 3-MGCH, 12RN con 3-MCC y ninguno de HMG.</p> <p>BKT: su cribado se inició en 2002 como parte del estudio piloto y cesó en febrero de 2009 cuando se estableció el programa rutinario definitivo. Entre los pacientes diagnosticados clínicamente durante la década anterior a la ampliación del programa no se detectó ningún caso.</p>	Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección µmol/L	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	Dinamarca, Islas Feroe y Groenlandia	2002-2006	Antes de Feb 2009: 4º-9º día (mediana=5)	HMG	Primario: C5OH>1,1 U Secundario: C5OH/CO>0,028 o C6DC>0,19 U	0	245 747	-	-	2002-2009	Después: 2º-3º día (mediana 2,5 días)	BKT	Primario: C5:1>0,022 U Secundario: C5:1/CO>0,0085 U	0	363 538	-	-	ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	HMG	245 740	0	0	7ª	0,0028ª	-	99,99	0	100	BKT	363 538	0	0	1	0,0003	-	99,99	0	100
Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección µmol/L	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																	
Dinamarca, Islas Feroe y Groenlandia	2002-2006	Antes de Feb 2009: 4º-9º día (mediana=5)	HMG	Primario: C5OH>1,1 U Secundario: C5OH/CO>0,028 o C6DC>0,19 U	0	245 747	-	-																																																	
	2002-2009	Después: 2º-3º día (mediana 2,5 días)	BKT	Primario: C5:1>0,022 U Secundario: C5:1/CO>0,0085 U	0	363 538	-	-																																																	
ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																																
HMG	245 740	0	0	7ª	0,0028ª	-	99,99	0	100																																																
BKT	363 538	0	0	1	0,0003	-	99,99	0	100																																																

ESTUDIO	RESULTADOS																							
<p>Cita: Wilson et al. (2012) (70).</p> <p>Lugar: Nueva Zelanda (New Zealand Paediatric Surveillance Unit, NZPSU).</p> <p>Técnica: MS/MS.</p> <p>Toma de muestra: 48 horas.</p> <p>Patologías cribadas: 29 ECM: incluye HMG y BKT.</p> <p>Cohorte: 185 000 RN cribados. Desde 1 Dic de 2006 a 31 Dic 2009. También se recogen datos de 175 000 RN nacidos entre Ene 2004 - Dic 2006 diagnosticados clínicamente.</p> <p>Análisis confirmatorios: No indica.</p>	<p>Proceso de análisis: no indica.</p> <p>Resultados MS/MS: 2006-2009 (185 000 RN): se detectaron 42 ECM (0 HMG, 0 BKT). Incidencia global: 1: 4 302. De los 42 casos identificados, 30 fueron detectados mediante MS/MS. Los restantes pacientes se diagnosticaron mediante el cribado familiar (1 MCAD, 1 GA-I) o clínicamente (3 CACT, 2 NKH, 2 OTC) por ser ECM no detectables mediante MS/MS (NKH y OTC) o por presentarse en niños nacidos antes de 2006 (2 HCY, 1 L-2(OH)-glutárica). Tres casos de CACT presentaron síntomas el primer día de vida y fueron diagnosticados antes de obtener la muestra para el cribado (CACT, homocistinuria, L-2(OH)-glutárica). Se produjeron 6 fallecimientos: 4 casos presentaron clínica al diagnóstico (2 OTC, 2 NKH), 1 caso de MCAD que presentó clínica al diagnóstico y que nació antes del 2006 y 1 caso de MADD.</p> <p>Resultados población no cribada: 2004-2006 (175 000 RN): se detectaron 15 casos diagnosticados clínicamente, entre ellos, <u>1 caso de BKT</u> con buen pronóstico. En total 2 fallecimientos (HCS y NKH). Incidencia global: 1:11 666.</p> <p>Periodo de estudio/seguimiento: 3 años en cada grupo. No indica <u>seguimiento</u> de la evolución de los casos.</p> <table border="1" data-bbox="564 687 1645 811"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección $\mu\text{mol/L}$</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Nueva Zelanda</td> <td rowspan="2">2006-2009</td> <td rowspan="2">48h</td> <td>HMG</td> <td>-</td> <td>0</td> <td rowspan="2">185 000</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>BKT</td> <td>-</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>% asintomáticos al diagnóstico: no indica. % sin secuelas significativas en última revisión: no indica.</p> <p>En este estudio se compara la tasa de diagnóstico de errores congénitos del metabolismo tres años antes y después de la ampliación del programa de cribado utilizando MS/MS. Clínicamente se detectó un caso de BKT que tuvo buen pronóstico y por MS/MS no se detectó ningún caso de las enfermedades de interés. Globalmente, se produjo un incremento notable en el número de casos detectados mediante MS/MS comparado con los casos detectados mediante clínica.</p>	Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	Nueva Zelanda	2006-2009	48h	HMG	-	0	185 000	-	-	BKT	-	0	-	-
Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																
Nueva Zelanda	2006-2009	48h	HMG	-	0	185 000	-	-																
			BKT	-	0		-	-																

ESTUDIO	RESULTADOS																																								
<p>Cita: Lindner et al. (2011) (38, 39).</p> <p>Lugar: Alemania (3 estados). (Centro NBS Universidad de Heidelberg).</p> <p>Técnica: MS/MS (API 365).</p> <p>Toma de muestra: <2002: 3^o-5^o día. ≥2002: 36-72 h. En los <u>prematuros</u> (<32 semanas) se repitió el test en una segunda muestra a los 14 días de vida.</p> <p>Patologías cribadas: 36 ECM: incluye HMG y BKT.</p> <p>Cohorte: 1 804 195 RN. Desde Ene 1999 hasta Jun 2009.</p> <p>Proceso de análisis: 5 etapas secuenciales: toma de muestra de sangre, resultado del 1^{er} cribado, inicio del test de confirmación, confirmación del resultado, inicio del tratamiento.</p> <p>Clasificación muestras: Si la muestra es + se reanaliza la misma muestra. VP sólo si el 1^{er} y 2^o test son +. Si existe discrepancia (1^a muestra >30% del punto de corte y 2^a muestra normal) se toma una 3^a muestra y se usa la media de ambos. Si se repite el positivo, un especialista en enfermedades metabólicas decide si el análisis es anormal (positivo) o normal (negativo). En caso de un presunto positivo, se toma una nueva muestra (rellamada) de sangre y una muestra adicional de orina si es diagnósticamente relevante (acidemias orgánicas). Según el resultado de la rellamada se clasifica como FP o VP.</p> <p>Análisis confirmatorios: Perfil característico de AC en plasma y ácidos orgánicos en orina.</p>	<p>Resultados: Proceso de análisis (etapas 1 a 5, edad media): toma de muestra 2,9 días; primer resultado de la prueba 7,1 días; inicio confirmación diagnóstica 9,0 días; confirmación del resultado 11,0 días; inicio tratamiento 10,0 días. El 75% de todo el proceso de cribado (etapas 1 a 5) se completó en los primeros 13 días de vida, iniciando el tratamiento en este periodo. Se recomendó el diagnóstico de confirmación en 377 casos y se confirmaron 373 casos de algún ECM. Hubo 4 sospechas de ECM que no pudieron ser confirmadas debido a muerte prematura (1 TH1, 1 MCAD) o por pérdida de seguimiento (1 MMA, 1 CUD). No se obtuvo ningún resultado FN. En total se produjeron 10 pérdidas de seguimiento (1 CTC-II, 2 MCAD, 3 SCADD, 1 BIOT, 1 GALT, 2 PKU). 11 pacientes (8%) presentaron clínica antes de obtener los resultados de la prueba de cribado. Las muestras se clasificaron en tres grupos: - Grupo 1(NBS): 355 RN con alta sospecha de ECM resultado del cribado habitual (incluye HMG y BKT). 257 se enviaron a confirmación diagnóstica. - Grupo 2(sintomáticos): 11 pacientes diagnosticados mediante clínica antes de realizar la toma de muestra o antes de obtener los resultados del cribado. Todos los casos se enviaron a confirmación diagnóstica. - Grupo 3 (alto riesgo): 11 pacientes en los que se realizaron estudios metabólicos específicos inmediatamente tras el parto (10) o en el periodo prenatal (1) por tener antecedentes familiares. Todos los casos se enviaron a confirmación diagnóstica.</p> <p>Periodo de estudio/seguimiento: 10 años / 3-6 años de edad.</p>																																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Período Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección $\mu\text{mol/L}$</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Alemania (3 estados)</td> <td rowspan="2">1999-2009</td> <td>Antes de 2002: 3^o-5^o día</td> <td>HMG</td> <td>C5OH>1</td> <td>1</td> <td rowspan="2">1 084 195</td> <td>1:1 084 195</td> <td>0,09</td> </tr> <tr> <td>Después 2002: 36-72h</td> <td>BKT</td> <td>-</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>												Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	Alemania (3 estados)	1999-2009	Antes de 2002: 3 ^o -5 ^o día	HMG	C5OH>1	1	1 084 195	1:1 084 195	0,09	Después 2002: 36-72h	BKT	-	0	-	-						
Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																	
Alemania (3 estados)	1999-2009	Antes de 2002: 3 ^o -5 ^o día	HMG	C5OH>1	1	1 084 195	1:1 084 195	0,09																																	
		Después 2002: 36-72h	BKT	-	0		-	-																																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población cribada</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HMG</td> <td rowspan="2">1 084 195</td> <td>-</td> <td>1</td> <td rowspan="2">0</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>100</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>BKT</td> <td>-</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>												ECM	Población cribada	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	HMG	1 084 195	-	1	0	-	-	100	-	-	-	BKT	-	0	-	-	-	-	-
ECM	Población cribada	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																															
HMG	1 084 195	-	1	0	-	-	100	-	-	-																															
BKT		-	0		-	-	-	-	-																																
<p>% asintomáticos al diagnóstico: - % sometidos a tratamiento: 239 pacientes precisaron tratamiento, entre ellos se encuentra el caso de HMG.</p>																																									
<p>HMG: enfermedad con riesgo de descompensación metabólica (Grupo 1). Se detectó 1 caso. Se sometió a tratamiento y al menos sufrió una crisis metabólica, pero no se aportan datos de su evolución.</p> <p>BKT: enfermedad con riesgo de descompensación metabólica. (Grupo 1).</p>																																									
<p>Si en la muestra uno o más parámetros están alterados, se repite el análisis en la misma muestra. La muestra se clasifica como VP solo si el 1^{er} y 2^o test son +. Si existe discrepancia (1^o análisis excede el punto de corte >30% y el 2^o es normal), se realiza un 3^o análisis y se usa la media. Si se repite el positivo en el nuevo análisis, un especialista en enfermedades metabólicas decide si el análisis es anormal (positivo) o normal (negativo) empleando un sistema de calificación que incluye la magnitud de la desviación del punto de corte y el perfil completo de marcadores; se fue optimizando en base a los resultados de casos confirmados, datos de la literatura, análisis de la sensibilidad y la especificidad y experiencia del investigador.</p>																																									

ESTUDIO	RESULTADOS																															
<p>Cita: Sahai et al. (2011) (48).</p> <p>Lugar: Andhra Pradesh (India) (4 centros). Las muestras fueron enviadas para su análisis al New England Newborn Screening Center (NENSP).</p> <p>Técnica: MS/MS.</p> <p>Toma de muestra: 1°-3° día (60%). El 40% se tomaron cuando el RN se presentaba en el hospital para la visita rutinaria. El 2% de las muestras proceden de RN <1,5kg al nacer o de la UCI.</p> <p>Patologías cribadas: >47 ECM: incluye HMG y BKT.</p> <p>Cohorte: 4 946 RN (El 98,5% de las muestras fueron técnicamente satisfactorias para su análisis (4 870)).</p> <p>Desde 2006 hasta 2008.</p> <p>Clasificación de las muestras: Utilizan los puntos de corte del programa de Massachusetts (54). Las muestras que superan los puntos de corte fueron clasificadas en: intermedias, baja probabilidad y alta probabilidad.</p> <p>Análisis confirmatorios: Análisis de aminoácidos en plasma y de ácidos orgánicos en orina. En la mayoría de los casos no se realizó el análisis molecular.</p>	<p>Proceso análisis: Las muestras de los RN de la India fueron analizadas en el laboratorio de cribado de New England utilizando los puntos de corte del programa de Massachusetts (54). Las muestras que superan los puntos de corte fueron clasificadas en: - Intermedias: repetir toma de muestra y test de confirmación solo si esta 2ª muestra también está alterada. - Baja probabilidad: intervención adicional que depende del metabolito afectado. En el caso de marcadores que incrementan con el tiempo pero que se asocian a patologías que se pueden presentar críticamente en los primeros días de vida se recomienda evaluación clínica inmediata y algún test adicional. El diagnóstico de confirmación se recomienda solo si la repetición de la muestra da resultado alterado. En el caso de marcadores que disminuyen con el tiempo se recomienda repetir el test y confirmación. - Alta probabilidad: se envían a confirmación diagnóstica.</p> <p>Resultados: Se detectaron 47 RN con ECM (10% de alta probabilidad, 30% indeterminados y 60% de baja probabilidad). 2 fallecidos (AG tipo I y II). 14 RN mostraron en el primer test elevación de diversos marcadores que se resolvieron en la repetición de la prueba.</p> <p>Periodo de estudio/seguimiento: 2 años/No indica <u>seguimiento</u> de la evolución de los casos.</p> <table border="1" data-bbox="562 583 1685 754"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Período Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección $\mu\text{mol/L}$</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Andhra Pradesh (India)</td> <td rowspan="2">2006-2008</td> <td rowspan="2">24-72h o visita rutinaria</td> <td>HMG</td> <td>Primario: C6-DC>0,12 Secundario: C5OH>0,8</td> <td>0</td> <td rowspan="2">4 870</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>BKT</td> <td>Primario: C5:1>0,08 Secundario: C5OH>0,8</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>% asintomáticos al diagnóstico: no indica. % sometidos a tratamiento: no indica.</p> <p>La comparación de las concentraciones de los biomarcadores entre los RN en la India y en los EEUU mostraron diferencias significativas, en cuanto al porcentaje de RN con bajo peso al nacer o ingresos en la UCI. También se observó que los RN de EE.UU. presentaban mayores concentraciones de aminoácidos y de acilcarnitinas. Para el marcador principal de la HMG (C6-DC) y para la C5OH si hubo diferencias estadísticamente significativas pero para el marcador de la BKT (C5:1) no se encontraron diferencias. Estas diferencias podrían estar relacionadas con el tipo de lactancia o dieta materna.</p>									Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	Andhra Pradesh (India)	2006-2008	24-72h o visita rutinaria	HMG	Primario: C6-DC>0,12 Secundario: C5OH>0,8	0	4 870	-	-	BKT	Primario: C5:1>0,08 Secundario: C5OH>0,8	0	-	-
Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																								
Andhra Pradesh (India)	2006-2008	24-72h o visita rutinaria	HMG	Primario: C6-DC>0,12 Secundario: C5OH>0,8	0	4 870	-	-																								
			BKT	Primario: C5:1>0,08 Secundario: C5OH>0,8	0		-	-																								

ESTUDIO	RESULTADOS																														
<p>Cita: Kasper et al. (2010)(33).</p> <p>Lugar: Austria (Medical University of Vienna).</p> <p>Técnica: MS/MS. - API 2000 y Quattro Micro. - Desde 2009: TQD System.</p> <p>Toma de muestra: 36-72 horas de vida. Si edad gestacional ≤ 32 semanas, se toma una 2ª muestra después de los 14 días de vida.</p> <p>Patologías cribadas: >25 ECM: incluye HMG y BKT.</p> <p>Cohorte: 622 489 RN cribados. (Tasa de participación 100,38±0,17%). Desde Abr 2002 hasta Dic 2009.</p> <p>Clasificación de muestras: Si una muestra supera el punto de corte se reanaliza la misma muestra por duplicado. Si esta 2ª también es positiva, dependiendo del riesgo de desarrollar una descompensación metabólica aguda, se inicia de inmediato el proceso de rellamada o se contacta con el centro local para tomar una 2ª muestra y se inician los test de confirmación.</p> <p>Análisis confirmatorios: Ácidos orgánicos en orina, actividad enzimática en fibroblastos y/o linfocitos y análisis genético.</p>	<p>Resultados: Prevalencia global para todas las metabopatías: 1:2 855, que incluyen 125 RN con aminoacidemias (1:4 980) y VPP: 39,90%; 46 con acidurias orgánicas (1:13 532) y VPP: 8,70% y 47 con defectos de la oxidación de ácidos orgánicos (1:13 244) y VPP: 14,01%.</p> <p>Se detectaron 218 casos de alguna metabopatía. Hubo 1 728 sospechas para las que se analizó una segunda muestra (rellamada 0,28%), confirmando 218 diagnósticos. Se produjeron 4 FN (2 MMA y 2 LCHAD). VPP global: 12,62% , especificidad global: 99,76% y sensibilidad global: 98,20%.</p> <p>Tiempo total de análisis fue de 2 minutos por muestra.</p> <p>Periodo de estudio/seguimiento: 8 años / No indica seguimiento de la evolución de los casos.</p> <table border="1" data-bbox="566 463 1734 631"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Período Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección $\mu\text{mol/L}$</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Austria</td> <td rowspan="2">2002-2009</td> <td rowspan="2">36-72h</td> <td>HMG</td> <td>Primario: $\uparrow\text{C5OH}$ Secundario: $\uparrow\text{C5:1}$</td> <td>2</td> <td rowspan="2">622 489</td> <td>1:311 245</td> <td>0,32</td> </tr> <tr> <td>BKT</td> <td>Cociente: $\uparrow\text{C5OH/C2}$ $\uparrow\text{C5:1/C2}$</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>% asintomáticos al diagnóstico: no especifica. % sin secuelas significativas en última revisión: no especifica.</p> <p>Los marcadores utilizados fueron los mismos para la detección de 6 enfermedades metabólicas: HMG, BKT, 3-MCC, 2M3HBA, 3MGA y HCL, aunque la deficiencia de 3MCC muestra una concentración de C5OH de 10 -20 veces más que las demás. De todas ellas, únicamente se detectaron 18 casos de 3MCC y 2 de HMG. No se detectó ningún FN para las enfermedades de interés. La inclusión de este grupo de enfermedades va unida a una elevada tasa de rellamada.</p>								Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	Austria	2002-2009	36-72h	HMG	Primario: $\uparrow\text{C5OH}$ Secundario: $\uparrow\text{C5:1}$	2	622 489	1:311 245	0,32	BKT	Cociente: $\uparrow\text{C5OH/C2}$ $\uparrow\text{C5:1/C2}$	0	-	-
Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																							
Austria	2002-2009	36-72h	HMG	Primario: $\uparrow\text{C5OH}$ Secundario: $\uparrow\text{C5:1}$	2	622 489	1:311 245	0,32																							
			BKT	Cociente: $\uparrow\text{C5OH/C2}$ $\uparrow\text{C5:1/C2}$	0		-	-																							

ESTUDIO	RESULTADOS																									
<p>Cita: Loukas et al. (2010) (44).</p> <p>Lugar: Grecia (Institute of Child Health).</p> <p>Técnica: MS/MS: PE Sciex API 3000 (FIA-ESI-MS/MS).</p> <p>Toma de muestra: 72 horas. Algunas muestras, principalmente procedentes de Unidades de Cuidado Intensivos, se tomaron antes del tercer día de vida, por ejemplo, previas al inicio de <u>nutrición parenteral o tto antibiótico</u>. En este caso se tomó una 2ª muestra antes del alta. Si edad gestacional <32 <u>semanas</u>, se toma una 2ª muestra después de los 10 días de vida.</p> <p>Patologías cribadas: >40 ECM: incluye HMG.</p> <p>Cohorte: 45 000 RN cribados. Desde Jul 2007 hasta Dic 2009.</p> <p>Análisis confirmatorios: Cromatografía de gas acoplada a tándem masas (GC/MS) para el análisis de ácidos orgánicos en orina y acilglicinas.</p>	<p>Proceso cribado: Al inicio del programa los puntos de corte se establecieron a partir del análisis secuencial de 5 000 muestras de RN (percentil 99,5). Estos puntos se modificaron a lo largo del a medida que analizaban mayor número de muestras y disponían de mayor número de datos clínicos. Si el resultado del 1º análisis está próximo o excede ligeramente el punto de corte, se repite el análisis sobre la misma muestra. Si la media del valor obtenido de ambas medidas es inferior al umbral de corte, la muestra se considera normal. Si excede el punto de corte, la muestra se considera positiva y se toma una segunda muestra para repetir el análisis y realizar el test de confirmación. Esta segunda muestra se obtiene antes de cumplir la 1º semana de vida (normalmente al 5º día). Tiempo total de análisis: 2,2 minutos por muestra.</p> <p>Resultados: Se detectaron 10 casos de alguna metabolopatía: CF (4), PKU (2), CAH (2), MCADD (1) y BD (1). Incidencia global 1:4 500, 545 FP y FN 0.</p> <p>Periodo de seguimiento/seguimiento: 2 años /30 meses.</p> <table border="1" data-bbox="566 643 1688 759"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección $\mu\text{mol/L}$</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Grecia</td> <td>2007-2009</td> <td>72h</td> <td>HMG</td> <td>C6DC>0,27 C5OH>1,04</td> <td>0</td> <td>45 000</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>% asintomáticos al diagnóstico: no específica. % sin secuelas significativas en última revisión: no específica.</p>								Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	Grecia	2007-2009	72h	HMG	C6DC>0,27 C5OH>1,04	0	45 000	-	-
Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																		
Grecia	2007-2009	72h	HMG	C6DC>0,27 C5OH>1,04	0	45 000	-	-																		

ESTUDIO	RESULTADOS																																						
<p>Cita: Niu et al. (2010) (45).</p> <p>Lugar: Taiwan (National Taiwan University Hospital (NTUH), Taipei Institute of Pathology (TIP), Chinese Foundation of Health (CFH)).</p> <p>Técnica: MS/MS: Micromass Quattro micro API Mass spectrometer (2000 or 3000) o PerkinElmer MS/MS spectrometer (1445).</p> <p>Toma de muestra: 24h tras 1ª ingesta o 48h de vida (pero no después de 72h). En los <u>prematuros</u> (<32 semanas) se toma una segunda muestra al mes de vida.</p> <p>Patologías cribadas: >25 ECM: incluye C5OH para el diagnóstico de 3MCC, HMG, GA-I.</p> <p>Cohorte: 1 495 132 RN (obligatorio): PKU, HCU. 1 321 123 RN (obligatorio): MSUD, GA-I, MMA, IVA, MCAD. 592 717 RN (piloto): ASL, CTLN I-II, PA, C5OH. Desde Mar 2000 hasta Jun 2009.</p> <p>Análisis confirmatorios: Para las acidemias orgánicas: análisis de acilcarnitinas antes y después de 3 días de administración de 100 mg/kg/día de carnitina, y de ácidos orgánicos en orina.</p>	<p>Puntos de corte: Se modificaron a lo largo del periodo de estudio a medida que analizaban mayor número de muestras y disponían de mayor número de datos clínicos para reducir el número de resultados FP y FN. En el estudio participaron tres centros diagnósticos con puntos de corte diferentes. El criterio para incluir una enfermedad en el estudio piloto fue la existencia de un tratamiento eficaz para esa enfermedad y la disponibilidad de un test de confirmación aunque su incidencia fuese desconocida. El resto de condiciones detectables por MS/MS se consideraron en investigación. Como parte del piloto se incluyó el incremento de C5OH indicativo de la deficiencia 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa (3-MCC), la deficiencia 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG) la aciduria 3-metilglutacónica tipo I entre otras.</p> <p>C5OH: <i>borderline</i>: 0,75/0,6 µM. positivo: 1,25/1,5 µM.</p> <p>Proceso cribado: Si el resultado del 1º screening es ≥ al punto de corte + se envía de inmediato al centro de confirmación. Si el resultado del 1º screening es ≥ al punto de corte <i>borderline</i> pero < el punto de corte + se repite la toma de muestra. Si el resultado del 2º está fuera del rango normal se envía a confirmación diagnóstica.</p> <p>Resultados: Se detectaron en total 170 RN, 4 casos maternos y 17 sospechas. Enfermedades de cribado obligatorio: Incidencia global: 1:6 219. VPP: 0,8%. - Aminoacidemias: 107 RN y 7 sospechas. Incidencia: 1:11 236. - Acidurias orgánicas: 51 RN (3MCC, HCS, MMA, cbl C, IVA, 2MBCD, GA1), 4 madres y 2 sospechas. Incidencia: 1:18 699. - Defectos de la oxidación de ácidos grasos: 12 RN y 6 sospechas. Incidencia: 1:54 407. Enfermedades de cribado piloto: 46 casos confirmados y 9 sospechas (2 sospechas de 3-MCC por aumento de C5OH). VPP: 1,3%.</p> <p>Periodo de estudio/seguimiento: 9 años / No indica <u>seguimiento</u> de la evolución de los casos.</p> <table border="1" data-bbox="564 690 1688 816"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección µmol/L</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Taiwán</td> <td>2000-2009</td> <td>24h tras 1ª ingesta/48h de vida</td> <td>HMG</td> <td>C5OH: <i>Borderline</i> ≥0,75/0,6/- Positivo ≥1,25/1,5/-</td> <td>0</td> <td>592 717</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="564 837 1248 904"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>% FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C5OH</td> <td>-</td> <td>16</td> <td>-</td> <td>138</td> <td>0,023</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>0</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>% asintomáticos al diagnóstico: -</p> <p>Resultados ↑C5OH: - MCD (deficiencia múltiple de carboxilasa): 2 RN. Uno de ellos fue positivo para ↑C3 y C5OH. El análisis mutacional confirmó HCS (deficiencia de holocarboxilasa sintetasa). El otro RN presentó ↑ medio C5OH y se sospechó de HCS pero no pudo ser confirmado con el análisis de mutaciones. Ambos pacientes respondieron bien al tratamiento y no mostraron síntomas de retraso del desarrollo (1-2 años). - 3MCC (deficiencia 3-metilcrotonilcarboxilasa): 14 RN y 4 casos maternos. Aunque consideran a esta enfermedad de escasa gravedad, todos los casos fueron sometidos a tratamiento con suplementos de carnitina y tras 1-8 años no presentaron clínica. Actualmente sin síntomas.</p>	Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección µmol/L	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	Taiwán	2000-2009	24h tras 1ª ingesta/48h de vida	HMG	C5OH: <i>Borderline</i> ≥0,75/0,6/- Positivo ≥1,25/1,5/-	0	592 717	-	-	ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	C5OH	-	16	-	138	0,023	-	-	0	-
Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección µmol/L	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																															
Taiwán	2000-2009	24h tras 1ª ingesta/48h de vida	HMG	C5OH: <i>Borderline</i> ≥0,75/0,6/- Positivo ≥1,25/1,5/-	0	592 717	-	-																															
ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																														
C5OH	-	16	-	138	0,023	-	-	0	-																														

ESTUDIO	RESULTADOS																													
<p>Cita: Vilarinho et al. (2010) (36).</p> <p>Lugar: Portugal (Laboratorio Nacional).</p> <p>Técnica: MS/MS (API 2000).</p> <p>Toma de muestra: 3^o-6^o día de vida.</p> <p>Patologías cribadas: 24 ECM potencialmente tratables: incluye HMG</p> <p>Cohorte: 316 243 RN (cobertura 99,8%).</p> <p>Desde 2005 hasta 2008.</p> <p>Proceso de análisis: Los puntos de corte se establecieron inicialmente en base a la revisión de la literatura y a los resultados del estudio piloto en el que se cribaron 100 000 RN.</p> <p>Análisis confirmatorios: Incremento en orina de los ácidos 3-hidroxi-3-metilglutárico, metilglutárico y 3-metilglutacónico y análisis molecular.</p>	<p>Resultados: 132 RN fueron identificados con 24 ECM diferentes, dos de ellos fallecieron (HMG-CoA liasa y CTLN-I). Frecuencia global 1:2 396 RN. Un total de 379 test (0,12%) fueron FP; la especificidad global fue del 99,9% y el VPP del 26%. FN 0. Hasta la fecha no detectaron ningún FN. La sensibilidad diagnóstica para diferentes grupos de ECM fue del 100% y también se detectaron 8 casos de trastornos en las madres (3 GA-I, 1 CUD, 4 3-MCC) a través del cribado neonatal.</p> <p>Periodo de estudio / seguimiento: 4 años / No indica seguimiento de la evolución de los casos.</p>																													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección $\mu\text{mol/L}$</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Portugal</td> <td>2005-2008</td> <td>3^o-6^o día</td> <td>HMG</td> <td>C5OH>1 C6DC>0,07</td> <td>3</td> <td>316 243</td> <td>1:105 414</td> <td>0,95</td> </tr> </tbody> </table>											Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	Portugal	2005-2008	3 ^o -6 ^o día	HMG	C5OH>1 C6DC>0,07	3	316 243	1:105 414	0,95		
Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																						
Portugal	2005-2008	3 ^o -6 ^o día	HMG	C5OH>1 C6DC>0,07	3	316 243	1:105 414	0,95																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>% FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HMG</td> <td>-</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>100</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>											ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	HMG	-	3	0	-	-	100	-	-	-
ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																					
HMG	-	3	0	-	-	100	-	-	-																					
<p>% asintomáticos al diagnóstico: no específica.</p>																														
<p>% sin secuelas significativas en última revisión: no específica.</p>																														
<p><u>HMG:</u> un caso fallece a los 4 meses de edad debido a una hipoglucemia grave que desarrolló durante el transcurso de una enfermedad infecciosa con escasa ingesta de alimentos.</p>																														

ESTUDIO	RESULTADOS																							
<p>Cita: Wilcken et al. (2009) (49, 50, 130).</p> <p>Lugar: Australia.</p> <p>Técnica: MS/MS (7 centros) (Quattro II).</p> <p>Toma de muestra: 48-72h de vida.</p> <p>Patologías cribadas: 29 ECM: incluye HMG y BKT.</p> <p>Cohorte: Abr 1994-Mar 1998: 1 017 800 no cribados. Abr 1998-Mar 2002: 533 400 no cribados. Abr 1998-Mar 2002: 461 500 cribados MS/MS.</p> <p>Clasificación de muestras: No específica.</p> <p>Análisis confirmatorios: Análisis enzimático y molecular (en la mayoría de los casos) aunque no lo detalla para cada patología concreta. Todos los diagnósticos fueron revisados por un equipo de expertos y se consideran definitivos.</p>	<p>Resultados: -En la cohorte cribada (461 500) se detectaron 70 casos (15,2/100 000RN) y en la corte no cribada diagnosticada mediante clínica (1 551 200) se detectaron 116 casos (7,5/100 000RN). La tasa de diagnóstico del cribado duplica a la del diagnóstico clínico, obteniendo el mayor incremento en las enfermedades relacionadas con los trastornos de aminoácidos y de la oxidación de los ácidos grasos. La tasa global de FP fue del 0,18% y se detectaron 7 FN (1 BKT) obtenidos en los dos primeros años del estudio piloto por lo que modificaron ciertos puntos de corte pero no el de la C5OH.</p> <p>-21 niños no cribados (42%) y diagnosticados a partir de los 5 días de vida fallecieron o presentaron importantes secuelas intelectuales y físicas comparado con los dos casos (7%) de la corte cribada (1,35/100 000 vs 0,43/100 000). Hubo 5 pérdidas del seguimiento (1 HMG, 1 BKT) todos asintomáticos en su última revisión (1-2 años de vida).</p> <p>Resultados a los 6 años de edad: Minusvalía intelectual grave: 6 RN no cribados vs 0 RN cribados. Apoyo escolar especial: 3 RN no cribados vs 0 cribados. Impedimentos físicos graves (necesidad silla de ruedas o similar): 3 RN no cribados vs 0 RN cribados. Restricciones dietéticas importantes: 15 RN no cribados vs 3 RN cribados. Administración regular de medicación: 43 RN no cribados vs 24 RN cribados. Resultados generalmente disponibles en 24 horas. Tiempo de análisis fue de 2 minutos por muestra.</p> <p>Periodo de estudio / seguimiento: 4 años / 14 años.</p> <table border="1" data-bbox="566 577 1712 703"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección $\mu\text{mol/L}$</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Australia</td> <td rowspan="2">1998-2002</td> <td rowspan="2">48-72h</td> <td>HMG</td> <td>C5OH>1,5</td> <td>0</td> <td rowspan="2">461 500</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>BKT</td> <td>C5OH>1,5</td> <td>3</td> <td>1:153 834</td> <td>0,65</td> </tr> </tbody> </table> <p>% asintomáticos al diagnóstico: no específica. % sin secuelas significativas en última revisión: no específica.</p> <p>HMG: 0 casos detectados por MS/MS vs 1 por clínica (cohorte 1994-1998). Ningún fallecido tanto en la cohorte cribada como en la no cribada. El caso de HMG detectado permaneció asintomático en la revisión realizada a 1-2 años.</p> <p>BKT: 3 casos detectados por MS/MS vs 3 por clínica (cohorte 1994-1998). Ningún fallecido en ambas cohortes. Un FN (130) obtenido en los primeros años del estudio piloto, debido al punto de corte (resultado test C5OH: 1,2) que se seguiría perdiendo del diagnóstico con el punto de corte actual (>1,5). Este paciente debutó a los 14 meses de vida cursando con vómitos, diarrea y acidosis. Con tratamiento su desarrollo fue normal y no sufrió descompensaciones. Posteriormente se detecta otro FN (50), también debido al elevado punto de corte. Este paciente debutó a los 19 meses de vida cursando con acidemia. Situación escolar normal pero sufrió una descompensación. Los tres casos de BKT detectado por cribado permanecieron asintomáticos en la revisión realizada a 1-2 años.</p> <p>Descripción de los casos: Se comparan los resultados clínicos a los 6 años de edad de dos cohortes de pacientes con ECM nacidos entre 1994 y 2002 que han sido diagnosticados mediante cribado con MS/MS en los primeros 4 años del programa o clínicamente. Observan que las tasas de diagnóstico para los defectos de la oxidación de los ácidos grasos y de los defectos del metabolismo de los aminoácidos son superiores con el cribado y que existen pocas diferencias en las tasas de detección de los defectos del ciclo de la urea y de los defectos de los ácidos orgánicos que se presentan de manera precoz. En cuanto a los resultados clínicos observan claramente que los pacientes cribados presentan mejores resultados clínicos, con menor mortalidad y menor discapacidad.</p>	Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	Australia	1998-2002	48-72h	HMG	C5OH>1,5	0	461 500	-	-	BKT	C5OH>1,5	3	1:153 834	0,65
Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																
Australia	1998-2002	48-72h	HMG	C5OH>1,5	0	461 500	-	-																
			BKT	C5OH>1,5	3		1:153 834	0,65																

ESTUDIO		RESULTADOS																																																													
<p>Cita: La Marca et al. (46).</p> <p>Lugar: Italia (Toscana, Florencia, Prato, Pistoia).</p> <p>Técnica: MS/MS. - API 4000 Sciex. - API 2000 Sciex.</p> <p>Toma de muestra: 48-72 horas de vida. RN <u>prematuros</u> (<1,8 kg al nacimiento): se toman 2 muestras adicionales a los 15 y 30 días. RN con <u>nutrición parenteral</u>: se toma una 2ª muestra a las 48 h de su finalización. RN <u>transfundidos</u>: 2ª muestra a los 7 días de la transfusión.</p> <p>Patologías cribadas: >40 ECM: incluye HMG y BKT.</p> <p>Cohorte: 160 000 RN. Desde Ene 2002 hasta Oct 2008. (Piloto del 2002-2004).</p> <p>Proceso de análisis: Enfermedades con riesgo de descompensación metabólica durante el período neonatal: si resultado positivo, rellamada y análisis de confirmación. Enfermedades sin riesgo de descompensación metabólica: si resultado positivo, se solicita una segunda muestra; si esta es positiva, se solicita análisis de confirmación.</p> <p>Análisis confirmatorios: Perfiles de aminoácidos en plasma, acilcarnitinas en plasma y ácidos orgánicos en orina. No concretados de forma específica para cada enfermedad.</p>		<p>Resultados: Se detectaron 80 pacientes afectados de alguna metabolopatía y 4 casos maternos. 3 FN (1 TH-I, 1 MMA CbIC, 1 CT-II). La modificación de los puntos de corte, la introducción de ratios específicas, el desarrollo de un cribado en dos pasos (<i>second-tier</i>) especialmente para C3, la inclusión de la SCA como marcador de la TH1 y el establecimiento de protocolos específicos para RN prematuros o RN sometidos a nutrición parenteral, permitió una disminución progresiva de la tasa de rellamada del 1,47% al 0,32% para el conjunto de enfermedades cribadas. El VPP se incrementó del 3,5% en 2004 hasta el 19,4% en 2013.</p> <p>Periodo de estudio / seguimiento: 6 años / No indica seguimiento de la evolución de los casos.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Período Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección $\mu\text{mol/L}$</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Italia (Toscana)</td> <td rowspan="2">2002-2008</td> <td rowspan="2">48-72h</td> <td>HMG</td> <td>Primario: C5OH>0,57 Secundario: C6DC >0,2</td> <td>0</td> <td rowspan="2">160 000</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>BKT</td> <td>Primario: C5:1>0,33 Secundario: C5OH >0,57</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HMG</td> <td>-</td> <td>0</td> <td rowspan="2">0</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>BKT</td> <td>-</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>% asintomáticos al diagnóstico: no específica. % sin secuelas significativas en última revisión: no específica.</p> <p>En diciembre de 2013 se regula oficialmente la ampliación del programa de cribado en la región de la Toscana incluyendo 24 enfermedades de primera línea y 22 secundarias. Tanto la HMG como la BKT formaron parte del panel principal (35).</p> <p>Datos 2002-2014: HMG: mantienen el punto de corte para la C5OH<0,57 (primario) y aumentan el de la C6DC <0,7 (secundario). Con este cambio en el protocolo no detectan ningún caso 0 casos HMG. BKT: reducen el punto de corte para la C5:1<0,06 (primario) y mantiene el de la C5OH<0,57 (secundario). Con este cambio detectan un caso → 1 caso BKT. No aportan datos de la población total cribada.</p>										Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	Italia (Toscana)	2002-2008	48-72h	HMG	Primario: C5OH>0,57 Secundario: C6DC >0,2	0	160 000	-	-	BKT	Primario: C5:1>0,33 Secundario: C5OH >0,57	0	-	-	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	HMG	-	0	0	-	-	-	-	-	-	BKT	-	0	-	-	-	-	-	-
Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																							
Italia (Toscana)	2002-2008	48-72h	HMG	Primario: C5OH>0,57 Secundario: C6DC >0,2	0	160 000	-	-																																																							
			BKT	Primario: C5:1>0,33 Secundario: C5OH >0,57	0		-	-																																																							
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																																						
HMG	-	0	0	-	-	-	-	-	-																																																						
BKT	-	0		-	-	-	-	-	-																																																						

ESTUDIO	RESULTADOS																																																
<p>Cita: Torres-Sepúlveda et al. (2008) (51).</p> <p>Lugar: México (Nuevo León).</p> <p>Técnica: MS/MS (API 2000).</p> <p>Toma de muestra: 24-48 horas de vida RN ingresados en la UCI se recoge a mayores una segunda muestra al mes de vida o al darles el alta.</p> <p>Patologías cribadas: >30 ECM: incluye HMG.</p> <p>Cohorte: 42 264 RN cribados. (23% del total de nacimientos, que se corresponde con una cobertura casi total del sistema público).</p> <p>Desde Mar de 2002 hasta Feb de 2004 (estudio piloto).</p> <p>Proceso de análisis: Si resultado +: se repite el análisis en la misma muestra y si se repite el + y se considera de relevancia clínica se solicita una segunda muestra. Si el + se repite en la segunda muestra se envía a confirmación.</p> <p>Análisis confirmatorios: Determinación de ácidos orgánicos, pero no lo detalla.</p>	<p>Puntos de corte: Los valores de referencia para la población se establecieron a partir de los resultados de las primeras 500 muestras (media y desviación estándar para cada compuesto). Se realizó un reajuste a las 10 000 muestras. Los resultados de 3 a 4 desviaciones estándar se consideraron <u>alerta</u> y los mayores de 4 como <u>urgentes</u>.</p> <p>Resultados: Se detectaron 7 casos: homocistinuria, fenilketonuria, citrulinemia, tirosinemia transitoria, 3-MCC, HMG y galactosemia típica. 42 casos permanecieron en seguimiento sin confirmación diagnóstica y 95 FP (0,22%). 157 pacientes se perdieron del estudio (cambio de domicilio o de estado o muerte). Incidencia acumulada 1:5 000. Tiempo de análisis 2,5 minutos por muestra. Resultados disponibles en 1 semana.</p> <p>Periodo de estudio / seguimiento: 2 años / 24 meses.</p> <table border="1" data-bbox="566 602 1694 715"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>EMC</th> <th>Umbral detección $\mu\text{mol/L}$</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>México (Nuevo León)</td> <td>2002-2004</td> <td>24-48 h</td> <td>HMG</td> <td>C5OH > 0,8</td> <td>1</td> <td>42 264</td> <td>1:42 264</td> <td>2,36</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="566 734 1284 801"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>% FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HMG</td> <td>42 259</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>3*</td> <td>0,007</td> <td>100</td> <td>99,99</td> <td>20</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p>% asintomáticos al diagnóstico: no específica.</p> <p>% sin secuelas significativas en última revisión: 0% (el caso de HMG fallece).</p> <p>Todos los pacientes se sometieron a terapia nutricional y farmacológico cuando fue necesario. A excepción del caso de HMG que falleció, el resto permanece asintomático tras un periodo de 24 meses sin secuelas neurológicas.</p> <p>* Se detectaron 5 casos con elevación de C5OH, confirmándose dos casos: 1 de 3MCC y otro de HMG. De los tres restantes, uno fue una elevación secundaria a una deficiencia materna de 3MCC asintomática y los otros dos fueron FP.</p>											Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	EMC	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN	México (Nuevo León)	2002-2004	24-48 h	HMG	C5OH > 0,8	1	42 264	1:42 264	2,36	ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	HMG	42 259	1	0	3*	0,007	100	99,99	20	100
Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	EMC	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN																																									
México (Nuevo León)	2002-2004	24-48 h	HMG	C5OH > 0,8	1	42 264	1:42 264	2,36																																									
ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																								
HMG	42 259	1	0	3*	0,007	100	99,99	20	100																																								

ESTUDIO	RESULTADOS																															
<p>Cita: Yamaguchi et al. (2008) (37, 52).</p> <p>Lugar: Japón (Saporo, Tokyo, Fukui, Osaka, Shimane y Kumamoto).</p> <p>Técnica: MS/MS (TSQ 7000).</p> <p>Toma de muestra: No especificada.</p> <p>Patologías cribadas: >20: incluye HMG y BKT.</p> <p>Cohorte: 606 380 RN cribados. Desde 1997 hasta 2007 (estudio piloto).</p> <p>Proceso de análisis: No específica.</p> <p>Análisis confirmatorios: No descritos.</p>	<p>Puntos de corte: No específica.</p> <p>Resultados: Se detectaron 65 casos: 33 acidemias orgánicas, 18 defectos de la oxidación de los ácidos grasos y 14 aminoacidemias. Incidencia global: 1:9 330. HMG: 3 RN MS/MS vs 5 RN cribado selectivo. BKT: 1 RN MS/MS vs 1 RN cribado selectivo.</p> <p>Período de estudio / seguimiento: 10 años / No indica seguimiento de la evolución de los casos.</p>																															
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Período Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>EMC</th> <th>Umbral detección $\mu\text{mol/L}$</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Japón</td> <td rowspan="2">1997-2007</td> <td rowspan="2">5^o-6^o día</td> <td>HMG</td> <td>-</td> <td>3</td> <td rowspan="2">606 380</td> <td>1:202 127</td> <td>0,49</td> </tr> <tr> <td>BKT</td> <td>-</td> <td>1</td> <td>1:606 380</td> <td>0,16</td> </tr> </tbody> </table>										Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	EMC	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN	Japón	1997-2007	5 ^o -6 ^o día	HMG	-	3	606 380	1:202 127	0,49	BKT	-	1	1:606 380	0,16
Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	EMC	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN																								
Japón	1997-2007	5 ^o -6 ^o día	HMG	-	3	606 380	1:202 127	0,49																								
			BKT	-	1		1:606 380	0,16																								
<p>% asintomáticos al diagnóstico: no específica.</p> <p>% sin secuelas significativas en última revisión: no específica.</p> <p>Los autores observan que la frecuencia de las enfermedades detectadas entre los casos sintomáticos y los asintomáticos cribados por MS/MS es diferente. Con MS/MS detectan 54 casos asintomáticos frente a los 153 sintomáticos. Estas diferencias fueron más destacadas entre las acidemias orgánicas. También indican mejores resultados en cuanto a desarrollo normal o mortalidad entre los pacientes detectados por cribado.</p>																																

ESTUDIO	RESULTADOS																		
<p>Cita: Abdel-Hamdi et al. (2007) (71).</p> <p>Lugar: Kuwait.</p> <p>Técnica: MS/MS (Cuatro LC).</p> <p>Toma de muestra: No especificada.</p> <p>Patologías cribadas: >20: incluye HMG.</p> <p>Cohorte: 1 158 RN cribados. Desde May 2004 hasta Mar 2006.</p> <p>También aporta datos de 362 niños detectados clínicamente.</p> <p>Proceso de análisis: No específica.</p> <p>Análisis confirmatorios: No descritos.</p>	<p>Puntos de corte: Se establecieron tras el análisis de 500 RN Kuwaitíes normales, pero no detalla el valor utilizado para la HMG.</p> <p>Resultados: Entre los RN cribados por MS/MS (1 158 RN) detectaron 32 casos: 0 acidemias orgánicas, 14 defectos de la oxidación de los ácidos grasos y 16 aminoacidemias. Entre los niños diagnosticados clínicamente (362 niños) se detectaron 27 casos: 8 acidemias orgánicas (1 HMG), 6 defectos de la oxidación de los ácidos grasos y 2 aminoacidemias. Se produjeron 7 fallecidos, todos procedentes de la cohorte cribada por MS/MS: 1 tirosinemia tipo I, 1 deficiencia piruvato carboxilasa, 1 VLCADD, 1 LCHAD, 1 MCC, 2 CPT II. Tiempo de análisis 2-3 minutos por muestra.</p> <p>Periodo de estudio / seguimiento: 2 años / No indica <u>seguimiento</u> de la evolución de los casos.</p> <table border="1" data-bbox="566 631 1667 721"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Período Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>EMC</th> <th>Umbral detección $\mu\text{mol/L}$</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kuwait</td> <td>2004-2006</td> <td>-</td> <td>HMG</td> <td>-</td> <td>0</td> <td>1 158</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>% asintomáticos al diagnóstico: no específica.</p> <p>% sin secuelas significativas en última revisión: no específica.</p>	Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	EMC	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN	Kuwait	2004-2006	-	HMG	-	0	1 158	-	-
Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	EMC	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN											
Kuwait	2004-2006	-	HMG	-	0	1 158	-	-											

ESTUDIO	RESULTADOS																																							
<p>Cita: Frazier et al. (2006) (43). Lugar: EE.UU.(Carolina del Norte). (Noe Gen laboratory y NC NBS laboratory). Técnica: MS/MS (Micromass Ltd. (Manchester, UK)/Waters Corp Quattro LC tandem mass spectrometer). Toma de muestra: >24h (media 39h) independientemente de la edad gestacional y de la alimentación. Patologías cribadas: 31 ECM: incluye HMG y BKT. Cohorte: 944 078 RN. Desde Jul 1997 hasta Jul 2005. (piloto entre 1997-1999: 194 383 RN). Proceso de análisis: Proceso de cribado en dos pasos: RN con un resultado > <i>borderline</i> se repite el test a partir de la misma muestra de sangre. Con un resultado diagnóstico o dos <i>borderline</i> se envía a confirmación. Análisis confirmatorios: Determinación de ácidos orgánicos en orina y perfil de acilcarnitinas en plasma. Análisis enzimático y genético.</p>	<p>Puntos de corte: Utilizados a partir de enero de 2003 y definitivos: Tanto para la HMG como para la BKT se utilizaron dos puntos de corte, <i>borderline</i> y diagnóstico, de manera que cuando la muestra está por encima de umbral <i>borderline</i> se repite el test a partir de la misma muestra de sangre y si este segundo resultado vuelve a ser positivo se realizan pruebas de confirmación. En el caso de superar el umbral diagnóstico se envía directamente a confirmación. HMG: C5OH>1,37 (<i>Borderline</i>) y C5OH>2,60 (<i>Diagnóstico</i>). Durante el estudio piloto (1997-1999) también se determinaba la C6DC pero no se incluyó en el programa definitivo. Hasta la fecha sin casos detectados en el programa. BKT: C5:1 >0,39 (<i>Borderline</i>;) y C5:1>0,75 (<i>Diagnóstico</i>) + C5OH>1,37 (<i>Borderline</i>) y C5OH>2,60 (<i>Diagnóstico</i>). Se detectaron 2 casos, ambos tras finalizar el estudio piloto (1999-2005). Se detectó 1FN: el test inicial dio un resultado normal para la C5:1 y posteriormente se diagnosticó clínicamente a los 15 meses de edad. Se realizaron test periódicos que mostraron elevaciones de C5:1 solo durante los periodos de estrés metabólico. No se modificó el umbral de corte. Periodo de estudio / seguimiento: 8 años / 3 años. Resultados: Se confirmaron 219 casos: 99 RN con defectos de la oxidación de los ácidos grasos (1:9 500), 58 RN con acidemias orgánicas (1:16 300) y 62 RN con aminoacidopatías (1:15 100). Incidencia global: 1: 4 300. VPP (2003-2004): 53%. La evaluación familiar retrospectiva permitió el diagnóstico en 16 casos adicionales. 7 RN fallecieron en los primeros días de vida por descompensaciones metabólicas/prematuros (2 AS, 1 IVA, 1 GA-II, 1 MMA, 1 VLCADD y 1 LCHAD) antes de disponer los resultados del test. A pesar de iniciar tratamiento adecuado a tiempo, tres niños fallecen en la adolescencia por la exacerbación de su enfermedad (1 MMA, 1 VLCAD, 1 PA). 6 FN presentaron síntomas en la infancia (1 BKT, 2 GA-I, 1 MMA, 1 MSUD, 1 TYR-I), tres de ellos no se hubieran evitado con los actuales puntos de corte. Tiempo de análisis fue de 2 minutos por muestra. Para el periodo 2003-2004 durante el que se mantuvieron los mismos puntos de corte: C5OH: 26 muestras superaron el umbral <i>borderline</i> y solo 5 se enviaron a confirmación por volver a dar positivo en la repetición del test. Se confirmaron 3 casos de 3-MCC. 11 muestras superaron el umbral diagnóstico, confirmándose 7 casos de 3-MCC (y 6 casos maternos de 3-MCC). C5:1: ninguna muestra superó el umbral límite ni el diagnóstico.</p>																																							
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección $\mu\text{mol/L}$</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">EE.UU. (Carolina del Norte)</td> <td rowspan="2">1997-2005</td> <td rowspan="2">>24h</td> <td>HMG</td> <td>C5OH: <i>Borderline</i>:>1,37 <i>Diagnóstico</i>:>2,60</td> <td>0</td> <td rowspan="2">944 078</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>BKT</td> <td>C5:1 : <i>Borderline</i>:>0,39 <i>Diagnóstico</i>:>0,75 C5OH: <i>Borderline</i>:>1,37 <i>Diagnóstico</i>:>2,60</td> <td>2</td> <td>1:472 039</td> <td>0,21</td> </tr> </tbody> </table>											Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	EE.UU. (Carolina del Norte)	1997-2005	>24h	HMG	C5OH: <i>Borderline</i> :>1,37 <i>Diagnóstico</i> :>2,60	0	944 078	-	-	BKT	C5:1 : <i>Borderline</i> :>0,39 <i>Diagnóstico</i> :>0,75 C5OH: <i>Borderline</i> :>1,37 <i>Diagnóstico</i> :>2,60	2	1:472 039	0,21							
Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																
EE.UU. (Carolina del Norte)	1997-2005	>24h	HMG	C5OH: <i>Borderline</i> :>1,37 <i>Diagnóstico</i> :>2,60	0	944 078	-	-																																
			BKT	C5:1 : <i>Borderline</i> :>0,39 <i>Diagnóstico</i> :>0,75 C5OH: <i>Borderline</i> :>1,37 <i>Diagnóstico</i> :>2,60	2		1:472 039	0,21																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HMG</td> <td>239 409</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>16</td> <td>0,0066</td> <td>-</td> <td>99,99</td> <td>0</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>BKT</td> <td>239 412</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>66,6</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>99,99</td> </tr> </tbody> </table>											ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	HMG	239 409	0	0	16	0,0066	-	99,99	0	100	BKT	239 412	2	1	0	-	66,6	100	100	99,99
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																															
HMG	239 409	0	0	16	0,0066	-	99,99	0	100																															
BKT	239 412	2	1	0	-	66,6	100	100	99,99																															
<p>Datos periodo 2003-2004 durante el que se mantuvieron los mismos puntos de corte (población cribada 239 415 RN).</p>																																								

ESTUDIO	RESULTADOS																																						
<p>Cita: Yoon et al. (2005) (53).</p> <p>Lugar: Corea del Sur (Biochemical Genetics Laboratory).</p> <p>Técnica: MS/MS (PE Sciex 200).</p> <p>Toma de muestra: 48-72 horas de vida (95% recogidas dentro de las 72 horas). RN: punción en el talón. Grupo alto riesgo: punción venosa (entre 1 mes - 18 años).</p> <p>Patologías cribadas: 35 ECM: incluye HMG y BKT.</p> <p>Cohorte: 79 179 RN (≈5,4% de los nacimientos anuales en Corea del Sur) También se cribaron con MS/MS 6 795 niños de alto riesgo.</p> <p>Desde Abr 2001 hasta Mar 2004.</p> <p>Proceso de análisis: Si el resultado es positivo, se repite el análisis en la misma muestra de sangre en papel. Si se repite el positivo se envía a confirmación.</p> <p>Análisis confirmatorios: No concretados de forma específica. Incluye la repetición del perfil de acilcarnitinas, ácidos orgánicos en orina, Aas plasmáticos, análisis enzimático o test molecular (concertado con otro laboratorio).</p>	<p>Puntos de corte: Los puntos de corte se establecieron inicialmente a partir del análisis de 6000 muestras de RN a término y se reajustaron a medida que se disponía de más resultados. - la elevación de C5OH y C6DC es común para la deficiencia de HMG y de MGA por lo que es necesario su diagnóstico diferencial. - la elevación de C5:1 es común para la BKT y para la 2M3HBA por lo que es necesario su diagnóstico diferencial.</p> <p>Resultados: Entre los RN (población cribada: 79 179) se detectaron 28 casos de ECM: 13 aminoacidopatías, 10 acidurias orgánicas (4 PA, 3 IVA, 1 3-MCC, 2 GA-I) y 5 alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos. La frecuencia global de detección fue del 1:2 827 RN con una sensibilidad del 97,67%, una especificidad del 99,28%, una tasa de rellamada del 0,05%, un VPP del 6,38% y un %FP del 0,21%. Entre los niños de alto riesgo (población cribada: 6 795) se confirmaron 20 casos de ECM: 11 aminoacidopatías, 3 acidurias orgánicas (1 PA, 1 MMA, 1 IVA) y 6 alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos.</p> <p>La incidencia global de las aminoacidopatías, de las acidemias orgánicas y de los defectos de la oxidación de los ácidos grasos detectadas en los RN estaba infraestimada antes de la utilización del MS/MS. La prevalencia global obtenida en Corea del Sur casi duplica a la indicada en Europa o EE.UU cuyos autores justifican por la reducida cobertura del programa (solo el 5,4% de los nacimientos anuales) ya que éste no es obligatorio.</p> <p>Periodo de estudio / seguimiento: 3 años / 3 años.</p>																																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección µmol/L</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Corea del Sur</td> <td rowspan="2">2001-2004</td> <td rowspan="2">48-72h</td> <td>HMG</td> <td>C5OH>0,38 C6DC</td> <td>0</td> <td rowspan="2">79 179</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>BKT</td> <td>C5:1>0,38 C5OH>0,38</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>										Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección µmol/L	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN	Corea del Sur	2001-2004	48-72h	HMG	C5OH>0,38 C6DC	0	79 179	-	-	BKT	C5:1>0,38 C5OH>0,38	0	-	-							
Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección µmol/L	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN																															
Corea del Sur	2001-2004	48-72h	HMG	C5OH>0,38 C6DC	0	79 179	-	-																															
			BKT	C5:1>0,38 C5OH>0,38	0		-	-																															
<table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HMG</td> <td>-</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>BKT</td> <td>-</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>										ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	HMG	-	0	-	-	-	-	-	-	-	BKT	-	0	-	-	-	-	-	-	-
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																														
HMG	-	0	-	-	-	-	-	-	-																														
BKT	-	0	-	-	-	-	-	-	-																														
<p>% asintomáticos al diagnóstico: no indica.</p> <p>% sin secuelas significativas en última revisión: no indica.</p> <p>HMG: en ambos grupos no se detectó ningún caso . En un RN se detectó una elevación importante de C5OH. El análisis de los ácidos orgánicos en orina confirmó un caso de 3-MCC.</p> <p>BKT: en ambos grupos no se diagnosticó ningún caso.</p>																																							

ESTUDIO	RESULTADOS																																																														
<p>Cita: Comeau et al. (2004) (42, 54).</p> <p>Lugar: EE.UU. (Massachusetts).</p> <p>Técnica: MS/MS (Micromass Quattro LC).</p> <p>Toma de muestra: 1999-2001: 1-3 día. >2001: ≥2500g.</p> <p>Análisis retrospectivo de las muestras de RN ≥2500g de peso, nacidos en Massachusetts, Maine, New Hampshire, Rhode Island o Vermont.</p> <p>Patologías cribadas: 21 ECM: incluye HMG y BKT.</p> <p>Cohorte: 318 565 RN. Desde Ene 1999 hasta Ene 2003.</p> <p>Clasificación de muestras: - Marcadamente positivas, enfermedades en las que el progreso es rápido, el niño tiene factores de riesgo, se realizan pruebas diagnósticas. - <i>Borderline</i>, enfermedad con bajo riesgo de progreso rápido, se recoge una nueva muestra.</p> <p>Análisis confirmatorios: No concretados de forma específica.</p>	<p>Puntos de corte: Establecidos entre 1999-2001.</p> <p>Resultados: Con la introducción del programa MS/MS, observan durante el periodo estudiado, un incremento del 233% en el número de enfermedades cribadas (de 9 a 30 ECM) y un incremento del 31% en el número de pacientes afectados identificados mediante el cribado. Estimaciones para una cohorte de 500 000 RN: incidencia global: 44 casos/500 000 (4 CPTII, 1 LCHAD, 6 SCAD, 6 VLCAD, 2 IVA, 1 MBCD, 2 3-MCC, 2 MMA, 2 PA, 1 Arg, 1 ASA). 13 muestras positivas por cada caso detectado y 4 casos referidos a confirmación por caso detectado. PPV general =7,7%.</p> <p>Periodo de estudio / seguimiento: 4 años / -</p> <table border="1" data-bbox="560 379 1645 648"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección µmol/L</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Estados Unidos (Massachusetts)</td> <td rowspan="2">1999-2003</td> <td rowspan="2">1999-2001: 1º-3º día >2001: ≥2500g</td> <td>HMG</td> <td>Primario: C5OH>0,8 Secundario: C6DC>0,12</td> <td>0</td> <td rowspan="2">318 535</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>BKT</td> <td>Primario: C5:1>0,08 Secundario: C5OH>0,8</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Datos para el periodo 1999-2001 (población: 164 000 RN) (54)</p> <table border="1" data-bbox="560 696 1204 797"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HMG</td> <td>163 955</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>45</td> <td>0,027</td> <td>-</td> <td>99,97</td> <td>0</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>BKT</td> <td>163 969</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>31</td> <td>0,018</td> <td>-</td> <td>99,98</td> <td>0</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p>% asintomáticos al diagnóstico: no indica. % sin secuelas significativas en última revisión: no indica.</p> <p>HMG: 24 RN positivos para la C5OH (marcador primario) y 21 positivos para la C6DC (secundario). No se confirmó ningún caso de HMG. BKT: 7 RN positivos para la C5:1 (marcador primario) y 24 positivos para la C5OH (secundario). No se confirmó ningún caso.</p> <p>La C5OH actúa como marcador primario o secundario de 4 enfermedades diferentes: BKT, HMG, MCC y MCD. El marcador primario se espera que se exprese de forma consistente con su enfermedad asociada, mientras que el secundario ayuda a la diferenciación diagnóstica. 52 RN fueron positivos para estas 4 enfermedades por superar el umbral de corte de su marcador asociado (primario y/o secundario): 24 muestras positivas para C5OH; 7 para C5:1 y 21 para C6DC. Únicamente se confirmó un caso de MCC. Éste RN obtuvo en el test inicial un resultado + para la C5OH. Cuatro días después se le repitió el test en una nueva muestra de sangre volviendo a ser positivo. Se envió a confirmación diagnóstica y tras realizar análisis urinario (↑ 3-hidroxicvalerato y metilcrotónilglicina) y actividad enzimática en linfocitos (↓ actividad MCC) se confirmó el caso. VPP: 4%. Al finalizar el estudio el paciente estaba clínicamente bien.</p>										Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección µmol/L	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN	Estados Unidos (Massachusetts)	1999-2003	1999-2001: 1º-3º día >2001: ≥2500g	HMG	Primario: C5OH>0,8 Secundario: C6DC>0,12	0	318 535	-	-	BKT	Primario: C5:1>0,08 Secundario: C5OH>0,8	0	-	-	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	HMG	163 955	0	0	45	0,027	-	99,97	0	100	BKT	163 969	0	0	31	0,018	-	99,98	0	100
Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección µmol/L	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN																																																							
Estados Unidos (Massachusetts)	1999-2003	1999-2001: 1º-3º día >2001: ≥2500g	HMG	Primario: C5OH>0,8 Secundario: C6DC>0,12	0	318 535	-	-																																																							
			BKT	Primario: C5:1>0,08 Secundario: C5OH>0,8	0		-	-																																																							
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																																						
HMG	163 955	0	0	45	0,027	-	99,97	0	100																																																						
BKT	163 969	0	0	31	0,018	-	99,98	0	100																																																						

ESTUDIO	RESULTADOS																																								
<p>Cita: Schulze et al. (2003) (38).</p> <p>Lugar: Alemania (Baden-Württemberg). (University Children's Hospital, Heidelberg).</p> <p>Técnica: MS/M (API 365).</p> <p>Toma de muestra: 3^o-7^o día (mediana 5 días: 0,88% obtenidas antes del 3^o y 1,65% después del 7^o). En RN prematuros (<32 semanas) se repite el test en una segunda muestra obtenida a los 14 días de vida. (=1% muestras).</p> <p>Patologías cribadas: 23 ECM: incluye HMG.</p> <p>Cohorte: 250 000 RN.</p> <p>Desde Abr 1998 hasta Sep 2001.</p> <p>Análisis confirmatorios: Análisis enzimático en fibroblastos, determinación de los ácidos 3OH-metilglutárico y 3-metilglutacónico en orina mediante CG/MS. 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 30 750 \$.</p>	<p>Protocolo de análisis: Si en la muestra uno o más parámetros están alterados, se repite el análisis en la misma muestra (13,8% del total). La muestra se clasifica como VP solo si el 1^o y 2^o test son +. Si existe discrepancia (1^o análisis excede el punto de corte >30% y el 2^o es normal), se realiza un 3^o análisis y se usa la media. Si se repite el positivo en el nuevo análisis, un especialista en enfermedades metabólicas decide si el análisis es anormal (positivo) o normal (negativo) empleando un sistema de calificación que incluye la magnitud de la desviación del punto de corte y el perfil completo de marcadores; se fue optimizando en base a los resultados de casos confirmados, datos de la literatura, análisis de la sensibilidad y la especificidad y experiencia del investigador. En caso de un presunto resultado positivo (0,38% del total), se toma una nueva muestra (rellamada) o se refiere a un centro de tratamiento para su hospitalización si se considera que evitar más retraso es esencial para el bienestar del RN. En la rellamada se recoge una muestra adicional de orina si es diagnósticamente relevante para la enfermedad sospechada (acidemias orgánicas). Según el resultado de la rellamada se clasifica como FP (0,33%) o VP (0,05%).</p> <p>Resultados: Se confirmaron 106 casos de ECM: 50 VP (formas clásicas) y 56 VP (variantes). De los casos confirmados, 70 precisaron tratamiento. A pesar del tratamiento 6 RN desarrollaron clínica. Prevalencia 1:4500 (1:2400 con variantes). Incidencia global para todas las metabolopatías cribadas: 1:2 400 (1:2900-1:2000). 825 FP (0,03%), especificidad 99,67%, sensibilidad: 100% (clásicas) y 92,6% (variantes), 4 FN, sensibilidad 96,36%, VPP 11,31%. 3 fallecidos (NKH, MCAD y TPF). - Aminoacidemias: 65 RN; prevalencia: 1:3800 (IC 95% 1:5100-1:3100), especificidad: 99,90%, sensibilidad: 94,2%, VPP: 20,12%. - Trastornos de ácidos grasos: 24 RN; prevalencia: 1:10 400 (IC 95%: 1:17 400-1:7400), especificidad: 99,90%, sensibilidad: 100%, VPP: 8,57%. - Acidurias orgánicas: 17 RN; prevalencia 1:14 700 (IC 95%: 1:28 000-1:10 000), especificidad: 99,87%, sensibilidad: 100%, VPP: 5,09%. Tiempo de análisis por muestra: 2,5 minutos. Además, hubo 26 RN considerados positivos en el cribado y confirmado el resultado en la rellamada en los que el diagnóstico definitivo se consideró cuestionable debido a ser difícil de establecer (N=17; SCADD por C4 y 3MCC, deficiencia de holocarboxilasa sintetasa y deficiencia de HM-G-CoA liasa por C5OH) o a que el paciente se perdió en el seguimiento (N=9). Ninguno de los 17 pacientes en los que fue difícil establecer el diagnóstico definitivo desarrolló clínica.</p> <p>Periodo de estudio / seguimiento: 3,5 años.</p> <table border="1" data-bbox="566 698 1707 836"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección $\mu\text{mol/L}$</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alemania</td> <td>1998-2001</td> <td>3^o-7^o día</td> <td>HMG</td> <td>C5OH>1</td> <td>0</td> <td>250 000</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="566 854 1517 921"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población cribada</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HMG</td> <td>250 000</td> <td>249 986</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>14</td> <td>0,0056</td> <td>-</td> <td>99,99</td> <td>0</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p>% asintomáticos al diagnóstico: 92% (63/65 aminoacidemias, 22/24 ácidos grasos, 12/17 ácidos orgánicos). 6 RN presentaron síntomas de diversa gravedad a pesar del tratamiento (1MSUD, 1 PA, 2 deficiencia cobalamina C/D, 2 GA).</p> <p>% sometidos a tratamiento: 66%. 61/106 casos confirmados (58%) diagnosticados a través del cribado necesitaron tratamiento y permanecieron asintomáticos durante el periodo de seguimiento, por lo que se asume que 1:4100 se beneficiaron del cribado. Nueve RN comenzaron con síntomas antes de disponer de los resultados del cribado: en seis se hizo el diagnóstico antes de los resultados (murieron 2) y en 3, con el cribado (murió 1). Por lo tanto, la eficiencia diagnóstica del MS/MS fue del 94%.</p> <p>HMG-CoA liasa, HC, 3MCC: 11 RN asintomáticos con sospecha de ECM por incremento persistente de C5OH que no pudieron ser confirmadas. Ninguno desarrolló signos o síntomas de la enfermedad metabólica. Este grupo de pacientes representan la mayor proporción de sospecha no confirmada.</p>	Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN	Alemania	1998-2001	3 ^o -7 ^o día	HMG	C5OH>1	0	250 000	-	-	ECM	Población cribada	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	HMG	250 000	249 986	0	0	14	0,0056	-	99,99	0	100
Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN																																	
Alemania	1998-2001	3 ^o -7 ^o día	HMG	C5OH>1	0	250 000	-	-																																	
ECM	Población cribada	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																															
HMG	250 000	249 986	0	0	14	0,0056	-	99,99	0	100																															

ESTUDIO	RESULTADOS																										
<p>Cita: Naylor et al. (1999) (67).</p> <p>Lugar: EE.UU. (Pennsylvania, Ohio, North Carolina y Louisiana).</p> <p>Técnica: MS/MS (Sciex API 300, Sciex API 365 y Quattro II).</p> <p>Toma de muestra: 1-3 día.</p> <p>Patologías cribadas: >20 ECM: incluye HMG.</p> <p>Cohorte: 746 337 RN para defectos de los aminoácidos. 687 630 RN para enfermedades de los ácidos orgánicos. 601 440 RN para defectos oxidación de los ácidos grasos. Desde Nov 1992 hasta Jun 1997.</p> <p>Clasificación de muestras: No específica. Análisis confirmatorios: No concretados de forma específica.</p>	<p>Puntos de corte: No específica.</p> <p>Resultados: Se detectaron 163 ECM: 86 enfermedades de los aminoácidos, 32 acidemias orgánicas y 45 defectos de la oxidación de los ácidos grasos. Frecuencia global: 1:4 000 RN.</p> <p>Periodo de estudio / seguimiento: - / -</p> <table border="1" data-bbox="566 469 1707 608"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección $\mu\text{mol/L}$</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Estados Unidos (Pennsylvania, Ohio, North Carolina y Louisiana)</td> <td>1992-1999</td> <td>1^o-3^o día</td> <td>HMG</td> <td>-</td> <td>1</td> <td>687 630</td> <td>1:687 630</td> <td>0,15</td> </tr> </tbody> </table> <p>% asintomáticos al diagnóstico: no indica. % sin secuelas significativas en última revisión: no indica.</p>									Lugar	Periodo 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 (Pennsylvania, Ohio, North Carolina y Louisiana)	1992-1999	1 ^o -3 ^o día	HMG	-	1	687 630	1:687 630	0,15
Lugar	Periodo 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 (Pennsylvania, Ohio, North Carolina y Louisiana)	1992-1999	1 ^o -3 ^o día	HMG	-	1	687 630	1:687 630	0,15																			

