

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

- Acidemia metilmalónica
- Acidemia propiónica
- Tirosinemia tipo I

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

- Methylmalonic acidemia
- Propionic acidemia
- Tyrosinemia type I

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 II:

- Acidemia metilmalónica
- Acidemia propiónica
- Tirosinemia tipo I

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

- Methylmalonic acidemia
- Propionic acidemia
- Tyrosinemia type I

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte II: acidemia metilmalónica, acidemia propiónica, tirosinemia tipo I. – Daniel Seoane Mato, Paula Cantero Muñoz, Gerardo Atienza Merino. – Santiago de Compostela: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t). Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.

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

NIPO MSSSI: 680-14-062-0

Dep. Legal: C-950-2014

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

Dirección de avalia-t: Marisa López-García.

Autoría: Daniel Seoane Mato, Paula Cantero Muñoz, Gerardo Atienza Merino.

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

Para citar este informe:

Seoane Mato D, Cantero Muñoz P, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte II: acidemia metilmalónica, acidemia propiónica, tirosinemia tipo I. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia; 2014. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

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

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

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

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

Fecha de edición: Abril 2014

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

NIPO MSSSI: 680-14-062-0

Dep. Legal: C-950-2014

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S.A.

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

- Acidemia metilmalónica
- Acidemia propiónica
- Tirosinemia tipo I

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

- Methylmalonic acidemia
- Propionic acidemia
- Tyrosinemia type I

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



# Índice

<b>Lista de abreviaturas</b> . . . . .	9
<b>Lista de tablas y figuras</b> . . . . .	13
<b>Resumen</b> . . . . .	15
<b>Summary</b> . . . . .	23
<b>1. Justificación</b> . . . . .	31
<b>2. Objetivos</b> . . . . .	33
<b>3. Metodología</b> . . . . .	35
3.1. Revisión de la literatura . . . . .	35
3.2. Criterios de selección de los artículos . . . . .	37
3.3. Extracción de datos, síntesis y clasificación de los estudios . . . . .	37
<b>4. Acidemia metilmalónica</b> . . . . .	39
4.1. Características de la enfermedad . . . . .	39
4.2. Evaluación de diferentes programas de cribado de la enfermedad . . . . .	53
<b>5. Acidemia propiónica</b> . . . . .	69
5.1. Características de la enfermedad . . . . .	69
5.2. Evaluación de diferentes programas de cribado de la enfermedad . . . . .	77
<b>6. Tirosinemia tipo I</b> . . . . .	85
6.1. Características de la enfermedad . . . . .	85
6.2. Evaluación de diferentes programas de cribado de la enfermedad . . . . .	96
<b>7. Conclusiones finales</b> . . . . .	109
<b>8. Bibliografía</b> . . . . .	117
<b>9. Anexos</b> . . . . .	133
Anexo 1. Estrategias de búsqueda bibliográfica . . . . .	133

Anexo 2. Niveles de evidencia de los estudios . . . . .	145
Anexo 3. Descripción de casos de acidemia metilmalónica aislada . . . . .	147
Anexo 4. Descripción de casos de MMA tipo CblC. . . . .	151
Anexo 5. Descripción de casos de acidemia propiónica . . . . .	153
Anexo 6. Tablas de evidencia . . . . .	157

# Lista de abreviaturas

**5-ALA:** Ácido 5-aminolevulínico

**% FP:** Porcentaje de Falsos Positivos

**B<sub>12</sub>:** Vitamina B<sub>12</sub>

**C0:** Carnitina Libre

**C2:** Acetilcarnitina

**C3:** Propionilcarnitina

**C4:** Butirilcarnitina

**C4DC:** Metilmalonilcarnitina

**C5:** Isovalerilcarnitina

**C16:** Palmitoilcarnitina

**C16:1:** Palmitoleilcarnitina

**C16:1-OH:** 3-Hidroxipalmitoleilcarnitina

**CblA, B, C, D:** Cobalamina A, B, C, D

**CC.AA.:** Comunidades Autónomas

**CG/MS:** Cromatografía de Gases/Espectrometría de masas

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

**CISNS:** Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud

**D-ALA:** δ-aminolevulínico deshidratasa

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

**ECM:** Errores Congénitos del Metabolismo

**EE.UU.:** Estados Unidos

**Esp.:** Especificidad

**FAH:** Fumarilacetoacetato hidrolasa

**FN:** Falsos Negativos

**FP:** Falsos Positivos

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

**HTA:** *Health Technology Assessment*

**IME:** Índice Médico Español

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

**MCADD:** Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media

**Mesh:** *Medical Subject Headings*

**MMA:** Acidemia metilmalónica

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

**mut:** Metilmalonil-CoA mutasa

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

**NTBC:** 2-(2-Nitro-4-trifluorometilbenzoi)-1-3-ciclohexadiona o Nitisinona

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

**PA:** Acidemia propiónica

**PBG-S:** Porfobilinógeno sintasa

**PHG Foundation:** *Genomics and Population Health*

**RMN:** Resonancia Magnética Nuclear

**RN:** Recién Nacido

**SUAC:** Succinilacetona

**Sens.:** Sensibilidad

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

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

**TH1 o TIR I:** Tirosinemia hereditaria tipo I

**Tyr:** Tirosina

**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. . . . .	37
Tabla 2.	Genotipos responsables de la acidemia metilmalónica. . . . .	40
Tabla 3.	MMA: Edad de cribado, marcadores y puntos de corte mediante MS/MS. . . . .	49
Tabla 4.	MMA: Número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento. . . . .	54
Tabla 5.	MMA y PA: Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de programas de cribado. . . . .	57
Tabla 6.	MMA y PA: tasa de rellamada (porcentaje del total de población). . . . .	58
Tabla 7.	MMA y PA: número absoluto y porcentaje de falsos positivos. . . . .	59
Tabla 8.	PA: Edad de cribado, marcadores y puntos de corte mediante MS/MS. . . . .	73
Tabla 9.	PA: Número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento. . . . .	77
Tabla 10.	TH1: Criterios diagnósticos. . . . .	91
Tabla 11.	TH1: Edad de cribado y puntos de corte mediante MS/MS. . . . .	92
Tabla 12.	TH1: Número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento. . . . .	96
Tabla 13.	TH1: Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de programas de cribado. . . . .	98
Tabla 14.	TH1: Número absoluto y porcentaje de falsos positivos. . . . .	100
Tabla 15.	TH1: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (I) . . . . .	104
Tabla 16.	TH1: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (II) . . . . .	105

## Figuras

Figura 1.	Diagrama de flujo de los estudios incluidos en la revisión. . . . .	36
-----------	---	----



# Resumen

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

**Objetivos:** Evaluar la efectividad clínica del cribado neonatal de las siguientes patologías: acidemia metilmalónica, acidemia propiónica y tirosinemia tipo I.

**Métodos:** Revisión sistemática de la literatura en las principales bases de datos biomédicas (*Medline, Embase, Cochrane Library Plus, HTA, DARE, NHSEED, ISI Web of Science* e *IME*, entre otras). Se emplearon dos estrategias de búsqueda, una centrada en la epidemiología, historia natural, morbilidad, mortalidad, diagnóstico y tratamiento, y la otra centrada en el cribado de la 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 la búsqueda bibliográfica del informe de evaluación, desde el 1 de enero de 2006 hasta junio de 2013. Tras la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes, se realizó una selección de estudios mediante una serie de criterios de inclusión/exclusión. Posteriormente se realizó también una revisión manual de la bibliografía referida en los mismos.

**Resultados y discusión:** los errores congénitos del metabolismo son patologías de gran complejidad etiológica, diagnóstica y pronóstica, generalmente de carácter crónico y progresivo y que frecuentemente presentan una elevada morbimortalidad y un alto grado de discapacidad. La prueba de cribado de estas tres enfermedades consiste en la obtención y análisis de una muestra

de sangre del talón (y en ocasiones también de orina). La obtención de la muestra es segura y sencilla, mientras que el proceso analítico es complejo y conlleva una previa puesta a punto de la técnica y el establecimiento de un protocolo de cribado: analitos que se van a utilizar, puntos de corte específicos para cada población y laboratorio y, en caso de que se realice un cribado en dos pasos, los analitos y punto de corte correspondientes. El protocolo de cribado condicionará la sensibilidad y especificidad de la prueba.

**Acidemia metilmalónica:** es una enfermedad genética de herencia mayoritariamente autosómica recesiva causada por un déficit completo o parcial del enzima metilmalonil-CoA mutasa ( $mut^0$  y  $mut^-$ ) o por un defecto en el transporte y síntesis de su cofactor adenosilcobalamina, dentro de este grupo se incluyen los subtipos CblA y CblB (sin homocistinuria) y CblC, CblD, CblF, CblJ y CblX (con homocistinuria). CblX se transmite con herencia ligada al X y es debida a un defecto del coregulador transcripcional HCFC1. Otras formas de MMA se producen por un déficit del enzima metilmalonil-CoA epimerasa o por depleción del mt DNA. Aproximadamente, el 60% de los casos de acidemia metilmalónica (MMA) se deben a alteraciones en el gen MUT (forma aislada). Los casos restantes se deben a alteraciones de los genes MMAA y MMAB, asociados con los subtipos enzimáticos CblA, CblB, respectivamente. A diferencia de otros países, el tipo de MMA más frecuente en España es la CblC.

La incidencia de la MMA podría oscilar entre 1 caso por cada 50 000-100 000 nacimientos. La MMA puede responder al tratamiento con vitamina B<sub>12</sub> o ser resistente al mismo. En Europa, la prevalencia media estimada de acidemia metilmalónica resistente a vitamina B<sub>12</sub> es de 1,9 casos/100 000 habitantes. Su curso clínico se caracteriza por el riesgo de episodios de descompensación metabólica potencialmente mortales. Es la forma clínica más común en la que tras un período libre de síntomas, que varía de horas a las primeras semanas de vida, se desarrolla rápidamente letargia, vómitos y deshidratación, con hipotonía y encefalopatía. La deficiencia parcial, sensible a la vitamina B<sub>12</sub>, comienza con clínica en los primeros meses o años de vida y puede cursar con problemas de alimentación, falta de crecimiento, hipotonía y retraso en el desarrollo. La MMA continúa asociada a una morbilidad y mortalidad importantes, siendo sus principales complicaciones, la discapacidad intelectual, la nefritis túbulo-intersticial con deterioro progresivo de la función renal, afectación de los ganglios basales, pancreatitis, retraso del crecimiento, inmunodeficiencia y atrofia del nervio óptico. La tasa de mortalidad y las complicaciones neurológicas son mayores en la forma resistente a la vitamina B<sub>12</sub>. El diagnóstico en los pacientes sintomáticos se basa en el análisis de ácidos orgánicos en orina mediante cromatografía de

gases/espectrometría de masas y aminoácidos en plasma y orina, el perfil de acilcarnitinas en sangre mediante espectrometría de masas en tándem y una serie de pruebas para establecer el subtipo enzimático. El objetivo del tratamiento es conseguir un buen control metabólico, evitando descompensaciones y previniendo las complicaciones; reducir los metabolitos tóxicos y lograr un correcto estado nutricional, además de un desarrollo pondoestatural y neurocognitivo óptimos. Se basa en una dieta hipoproteica e hipercalórica restringiendo los aminoácidos precursores del propionato (valina, isoleucina, metionina y treonina), administración de carnitina como detoxificante de grupos propionil y metronidazol que reduce la producción de propionato al actuar sobre las bacterias intestinales que metabolizan las proteínas no absorbidas, y, en los casos sensibles a vitamina B<sub>12</sub>, de hidroxicobalamina. El cribado de la enfermedad se realiza mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en muestras de sangre en papel, en la que se detectan concentraciones elevadas de propionilcarnitina (C3), siendo responsable de un número importante de falsos positivos. La utilización de diferentes relaciones de acilcarnitinas y otros metabolitos adicionales, como glicina y metilmalonilcarnitina, permite reducir la tasa de falsos positivos. La sensibilidad de los programas de cribado obtuvo valores del 100% en todos los estudios excepto en uno, donde se detectaron 3 falsos negativos y la sensibilidad se situó en el 50%. La especificidad fue siempre muy próxima al 100%. El VPP se situó por encima del 20% a excepción de un estudio en el que, ante un resultado positivo de la prueba de cribado, se repetía en la misma muestra de sangre en papel. Para disminuir la tasa de falsos positivos se ha desarrollado un cribado en dos pasos que se realiza sobre la misma muestra de sangre en papel en caso de resultado positivo en la prueba inicial de cribado, consiste en la determinación mediante otra metodología MS/MS de los niveles de ácido metilmalónico, metilcítrico y homocisteína. En España no se realiza el cribado en dos pasos, únicamente en Cataluña tienen esta metodología en fase final de validación. El diagnóstico de confirmación se lleva a cabo mediante determinaciones enzimáticas y el análisis mutacional de genes específicos. No se ha detectado un aumento de la frecuencia de MMA a partir de la puesta en marcha de programas de cribado mediante MS/MS, lo cual apunta a que el cribado no lleva a un sobrediagnóstico de formas leves que de otra forma no se diagnosticarían. Un porcentaje importante de casos de MMA debutaron antes de realizar el cribado o antes de que los resultados estuvieran disponibles. Aunque el cribado parece disminuir la mortalidad, no existe evidencia directa que permita establecer conclusiones sobre sus efectos en la morbimortalidad a corto y largo plazo.

**Acidemia propiónica:** es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva causada por un déficit del enzima propionil-CoA carboxilasa.

Se estima que la incidencia mundial es de 1:50 000-1:100 000 nacimientos. La forma neonatal es la más frecuente y se manifiesta de forma aguda con vómitos, rechazo de la alimentación y somnolencia en los primeros días de vida en un recién nacido previamente sano; sin tratamiento evoluciona a letargia, convulsiones, coma y muerte. La forma tardía presenta retraso del desarrollo, vómitos crónicos, intolerancia proteica, falta de crecimiento, hipotonía y, ocasionalmente, infarto de los ganglios basales y cardiomiopatía; los afectados pueden sufrir descompensaciones agudas con encefalopatía, convulsiones y/o coma en situaciones de estrés catabólico, como infecciones o intervenciones quirúrgicas. Las principales complicaciones de la acidemia propiónica son trastornos neurológicos y cognitivos, pancreatitis y complicaciones cardíacas. El diagnóstico se basa en la determinación de ácidos orgánicos en orina mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas y de acilcarnitinas en sangre mediante espectrometría de masas en tándem. Para la confirmación diagnóstica se realiza la determinación de la actividad enzimática o el análisis de los genes PCCA y PCCB. El tratamiento crónico se basa en la restricción de la ingesta proteica, la administración de carnitina y de fármacos laxantes. El cribado de la enfermedad se realiza mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en muestras de sangre en papel, en la que se detectan concentraciones elevadas de propionilcarnitina (C3). Como ocurre en el cribado de acidemia metilmalónica, la utilización de los cocientes C3/C2, C3/C0, C3/C16, C3/C4, C5/C3, C3/Met y otros metabolitos, como la glicina y metilmalonil carnitina, permite reducir la tasa de falsos positivos. La sensibilidad fue del 100% en todos los estudios. La especificidad se situó en todos los casos muy próxima al 100%. El VPP se situó por encima del 20% a excepción de un estudio en el que, ante un resultado positivo de la prueba de cribado, se repetía en la misma muestra de sangre en papel. Para disminuir la tasa de falsos positivos se ha desarrollado un cribado en dos pasos que se realiza sobre la misma muestra de sangre en papel en caso de resultado positivo en la prueba inicial de cribado. No se ha detectado un aumento de la frecuencia de PA a partir de la puesta en marcha de programas de cribado mediante MS/MS. En un estudio en el que se compararon 35 casos de PA diagnosticados tras la aparición de clínica y 20 casos diagnosticados por cribado neonatal, este último propició un diagnóstico más temprano de la enfermedad, estadísticamente significativo. La edad de aparición de los síntomas fue similar en ambos grupos, al igual que el número de descompensaciones metabólicas y admisiones hospitalarias, lo que indica que a pesar de que el cribado permite un diagnóstico temprano, no previene la aparición de crisis metabólicas. No hubo diferencias en el desarrollo cognitivo entre los pacientes de ambos grupos, y sí una correlación lineal negativa estadísticamente significativa entre el número de crisis metabólicas y el coeficiente de inteligencia. Las complicaciones clínicas no neurológicas

fueron un poco menores en el grupo de cribado neonatal, aunque la edad de los pacientes incluidos no permite establecer conclusiones sobre los efectos a largo plazo. La mortalidad global fue del 8%, con tendencia a ser menor en el grupo de cribado neonatal (0% frente a 12%), pero sin alcanzar la significación estadística.

**Tirosinemia tipo I:** es una enfermedad de herencia autosómica recesiva causada por un déficit de fumaril acetoacetato hidrolasa (FAH), enzima implicada en el paso final del metabolismo de la tirosina (Tyr). Se estima que la tasa de detección global mundial es de 1:249 016 nacimientos y la prevalencia <1 caso por 100 000 nacimientos. La forma neonatal aguda es la más frecuente y se caracteriza por un rápido deterioro de las funciones hepáticas y renales, que con frecuencia aparece en los primeros días de vida. Se manifiesta con retraso en el desarrollo, ictericia, diarrea, vómitos, hepatomegalia, olor característico a repollo, disnea y enfermedad hepática progresiva que, sin tratamiento, conduce a la muerte por insuficiencia hepática en el primer año de vida. La forma crónica aparece generalmente a los 6 meses de edad, es similar, pero con características más leves de enfermedad hepática y disfunción tubular renal con raquitismo hipofosfatémico, cirrosis y evolución hacia carcinoma hepatocelular. La mortalidad en este caso se produce durante los primeros 10 años de vida. En ambas formas se pueden presentar crisis neurológicas graves que incluyen parestesias dolorosas, hipertensión, taquicardia, ileo paralítico y debilidad muscular. Además la acumulación de succinilacetona (SUAC) puede producir porfiria aguda intermitente ya que inhibe la biosíntesis del grupo hemo. El diagnóstico se basa en el estudio de los niveles de Tyr y SUAC por MS/MS y CG-MS. La elevación de los niveles de SUAC es patognomónica. Para la confirmación diagnóstica se realiza la determinación de los niveles urinarios y plasmáticos de SUAC, la determinación de la actividad porfobilinógeno sintasa (PBG-S) en sangre total heparinizada o eritrocitos, la demostración del defecto de la actividad enzimática de FAH y el genotipado. El tratamiento se basa en una dieta baja en proteínas (Tyr y Phe) en combinación con la administración de nitisinona (NTBC u Orfadin®). El trasplante hepático se reserva como alternativa a los pacientes críticamente enfermos, en los que ha fracasado el tratamiento farmacológico y en los que presentan carcinoma hepatocelular. El cribado de la enfermedad se realiza mediante MS/MS y con cromatografía de capa fina, métodos con los que se cuantifican los valores de tirosina en sangre. Se ha demostrado que únicamente la cuantificación de los niveles de Tyr como marcador para la TH1 tiene escaso valor debido al elevado número de FP. La acumulación plasmática de SUAC en los RN afectados es patognomónica, por lo que la inclusión de este analito en los paneles de cribado incrementa la especificidad y reduce el riesgo de FP y FN. La sensibilidad y el VPN

fueron del 100% excepto en dos estudios, debido a la detección de FN. La especificidad fue superior al 97% llegando a alcanzar el 100% y el VPP fue muy variable, desde 0,04% hasta 100%. Se observaron 3 FN cuyos protocolos coincidieron en determinar únicamente los valores de Tyr. Para disminuir el número de FP se han implementado métodos que cuantifican los valores de SUAC como marcador primario o mediante un cribado en dos pasos, determinando primero la Tyr y posteriormente la SUAC en la misma muestra de sangre en papel y con otra metodología MS/MS. Los resultados de esta revisión indican que al utilizar únicamente la cuantificación de la Tyr la sensibilidad de la prueba es del 66,7%, que aumenta hasta el 100% al utilizar la concentración de SUAC.

### **Conclusiones:**

- La evidencia sobre la efectividad de los programas de cribado de los errores congénitos del metabolismo evaluados en esta revisión es de baja calidad y se basa en estudios de carácter observacional, fundamentalmente series de casos longitudinales o comparadas y estudios transversales sin grupo control, proporcionando sólo en algunos casos evidencias directas.
- Tanto la acidemia metilmalónica como la propiónica no cumplirían el requisito de disponer de un periodo de latencia suficientemente largo para que el programa de cribado pueda alcanzar el beneficio esperado, si no se puede asegurar la obtención de los resultados antes del inicio de los síntomas. Aunque el cribado parece disminuir la mortalidad inmediata en la MMA, no existe evidencia directa que permita establecer conclusiones sobre sus efectos en la morbimortalidad a corto y largo plazo. En el caso de la PA, el cribado no parece prevenir el número de descompensaciones metabólicas ni las alteraciones en el desarrollo cognitivo de estos pacientes. En un estudio comparativo se observó que la mortalidad en pacientes diagnosticados mediante cribado neonatal fue menor que los diagnosticados mediante clínica, aunque sin alcanzar la significación estadística.
- La tirosinemia tipo I presenta un periodo de latencia suficiente amplio como para que el programa de cribado pueda alcanzar el beneficio esperado con la intervención, ya que los neonatos no debutan hasta las primeras semanas o meses de vida. Con respecto a la prueba de cribado, se ha demostrado que la cuantificación exclusiva del nivel de tirosina tiene escaso valor como marcador presentando

una escasa sensibilidad y especificidad. La acumulación plasmática de SUAC es patognomónica, por lo que el desarrollo de métodos de cribado por MS/MS para la determinación de su concentración incrementa la especificidad, reduce el riesgo de FP, FN y la tasa de rellamadas. Entre las aportaciones de su cribado destacan la detección precoz de una causa de fallo hepático agudo, con lo que se evita la mortalidad de la enfermedad hepática y el posible desarrollo de carcinoma hepatocelular en las formas crónicas.

- Debido a la eficacia del tratamiento y a la existencia de un test específico para la detección de tirosinemia tipo I en la muestra de sangre en papel (SUAC), este ECM cumple los criterios para beneficiarse de las ventajas del cribado neonatal.
- Antes de la puesta en marcha de un programa de cribado es necesario el establecimiento de un adecuado protocolo que maximice la sensibilidad y especificidad de la prueba: analitos que se van a utilizar, puntos de corte específicos para cada población y laboratorio y, en su caso, estableciendo un cribado en dos pasos.
- Por último, es necesario el establecimiento de unos sistemas de información basados en resultados pertinentes, relevantes y fiables que permitan evaluar si las actividades o procesos desarrollados dentro de un programa de cribado se ajustan a las necesidades de salud, tanto desde la perspectiva de la población como del sistema sanitario. Esta información servirá de ayuda para la medición de la consecución de objetivos, el establecimiento de prioridades y para la toma de decisiones.



# Summary

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

**Objectives:** to assess the clinical effectiveness of newborn screening of the following diseases, i.e., methylmalonic acidemia, propionic acidemia and tyrosinaemia type 1.

**Methods:** systematic literature review of the principal biomedical databases (Medline, Embase, Cochrane Library Plus, Health Technology Assessment, Database of Abstracts of Reviews of Effects, National Health Service Economic Evaluation Database, ISI Web of Science and Índice Médico Español, among others). Two search strategies were used, one centred on epidemiology, natural history, morbidity, mortality, diagnosis and treatment, and the other centred on the screening of the 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* report from 1 January 2006 to June 2013. After reading the abstracts of the resulting papers, studies were selected on the basis of a series of inclusion/exclusion criteria. 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 diseases of great aetiological, diagnostic and prognostic complexity, which are generally of a chronic and progressive nature and often present with an elevated morbidity-mortality and high degree of disability. The screening test of these three diseases consists of the collection and analysis of a blood sample obtained by heel prick (and, sometimes, also of urine). Whereas obtaining the

sample is safe and simple, the analytical process is complex and entails the previous fine tuning of the technique and the establishment of a screening protocol defining the analytes to be used, specific cut-off points for each population and laboratory, and in cases where second-tier tests are called for, the corresponding analytes and cut-off point. The screening protocol will determine the test's sensitivity and specificity.

**Methylmalonic acidemia (MMA)** is essentially an autosomal recessive genetic disorder caused by a complete or partial deficiency of the enzyme methylmalonyl-CoA mutase ( $mut^0$  and  $mut^-$ ) or by a defect in the transport or synthesis of its cofactor, adenosyl-cobalamin: included in this group are the subtypes CblA and CblB (without homocystinuria) and CblC, CblD, CblF, CblJ and CblX (with homocystinuria). CblX is transmitted through X-linked inheritance and is due to a defect in the transcriptional coregulator HCFC1. Another form of MMA is caused by a deficiency of the enzyme methylmalonyl-CoA epimerase or by depletion of mitochondrial DNA. Approximately, 60% of cases of methylmalonic acidemia (MMA) are due to alterations in the MUT gene (isolated form). The remaining cases are due to alterations of MMAA and MMAB genes, associated with the enzymatic subtypes CblA and CblB respectively. Unlike other countries, in the case of Spain the most frequent type of MMA is CblC. Incidence of MMA ranges from 1:50 000-1:100 000 births. MMA may be responsive or resistant to vitamin B<sub>12</sub> treatment. In Europe, the estimated mean prevalence of vitamin-B<sub>12</sub>-resistant methylmalonic acidemia is 1,9 cases/100 000 population. Its clinical course is characterised by the risk of episodes of potentially mortal metabolic decompensation. It is the most common clinical form, in which, after a symptom-free period ranging from hours to the first weeks of life, patients rapidly go on to develop lethargy, vomiting and dehydration, with weak muscle tone (hypotonia) and encephalopathy. Partial deficiency, sensitive to vitamin B<sub>12</sub>, commences with clinical signs and symptoms in the first months or years of life and its subsequent progress can be characterised by eating problems, failure to gain weight and grow at the expected rate (failure to thrive), hypotonia and delayed development. MMA continues to be associated with appreciable morbidity and mortality, and its principal complications are intellectual disability, tubulointerstitial nephritis with progressive renal failure, basal ganglia involvement, pancreatitis, growth failure, immunodeficiency and optic nerve atrophy. The mortality rate and neurological complications are greater in the vitamin-B<sub>12</sub>-resistant form. Diagnosis in symptomatic patients is based on analysis of organic acids in urine by means of gas chromatography/mass spectrometry, analysis of aminoacids in plasma and/or urine, blood spot acylcarnitine profiling by means of mass spectrometry and a series of tests to establish the enzymatic

subtype. The treatment goal is to ensure good metabolic control by avoiding decompensations and preventing complications, reduce toxic metabolites, and achieve good nutritional status accompanied by optimal height-weight and neurocognitive development. Treatment is based on: a high-protein, high-calorie diet, low in propionate amino-acid precursors (valine, isoleucine, methionine and threonine); administration of carnitine as a detoxicant of propionyl and metronidazole groups which reduces the production of propionate, by acting on the intestinal bacteria that metabolise non-absorbed proteins; and in vitamin-B<sub>12</sub>-sensitive cases, administration of hydroxycobalamin. Screening is performed by mass spectrometry (MS/MS) using samples of dried blood spot, in which elevated concentrations of propionylcarnitine (C3) are detected, giving rise to a considerable number of false positives (FPs). The use of different ratios between acylcarnitines and other additional metabolites, such as glycine and methylmalonyl-carnitine, enables the false positive rate to be reduced. Screening programme sensitivity attained values of 100% in all studies but one, in which 3 false negatives (FNs) were detected and sensitivity was rated as 50%. Specificity in all cases was very close on 100%. PPV was above 20%, with the exception of one study where the appearance of a positive result led to the screening test being repeated using the same dried blood spot sample. To reduce the false positive rate a second-tier test has been developed, which is performed on the same blood spot tested in the primary screened, and consists of determining methylmalonic, methylcitric and homocysteine acid levels by means of another MS/MS methodology. In Spain second-tier testing is not performed: it is only in Catalonia where this methodology is used in the final validation stage. Diagnosis is confirmed by enzymatic determinations and mutational analysis of specific genes. No increase in the frequency of MMA has been detected dating from the implementation of MS/MS screening programmes, which indicates that screening does not entail an overdiagnosis of mild forms which would otherwise not be diagnosed. A considerable percentage of MMA cases became manifest before screening was performed or before the results became available. Although screening appears to decrease mortality, there is no direct evidence that would allow for conclusions to be drawn about its effects on short- and long-term morbidity and mortality.

**Propionic acidemia (PA)** is an autosomal recessive genetic disorder caused by a deficiency of the enzyme propionyl-CoA carboxilase. World-wide incidence is estimated to range from 1:50 000-1:100 000 births. The neonatal form is the most frequent, and the acute form is manifested by vomiting, loss of appetite and somnolence in the first days of life in a previously healthy infant; without treatment, patients progress to lethargy, convulsions, coma and death. Late-onset propionic acidemia is characterised by delayed development, chronic

vomiting, protein intolerance, growth failure, hypotonia and, occasionally, basal ganglia infarction and cardiomyopathy; affected children may suffer from acute decompensations with encephalopathy, convulsions and/or coma in situations of catabolic stress, such as infections or surgical interventions. The main complications of propionic acidemia are neurological and cognitive disorders, pancreatitis and cardiac complications. Diagnosis is based on determination of urine organic acids by chromatography/mass spectrometry and plasma acylcarnitines by tandem mass spectrometry. Diagnosis is confirmed by determination of enzymatic activity or analysis of the PCCA and PCCB genes. Chronic treatment is based on restriction of protein intake and administration of carnitine and laxative drugs. Screening is performed by tandem mass spectrometry (MS/MS) using dried blood spot samples, in which elevated concentrations of propionylcarnitine (C3) are detected. As in the case of methylmalonic acidemia screening, the use of C3/C2, C3/C0, C3/C16, C3/C4, C5/C3, C3/Met ratios and other metabolites, such as glycine and methylmalonyl carnitine, enables the false positive rate to be reduced. Sensitivity was 100% in all the studies. Specificity in all cases was very close on 100%. PPV was above 20%, with the exception of one study where the appearance of a positive result led to the screening test being repeated using the same dried blood spot. To reduce the false positive rate a second-tier test has been developed, which is performed on the same dried blood spot sample in the event of a positive result in the initial screening test. No increase in the frequency of PA has been detected dating from the implementation of MS/MS screening programmes. One study which compared 35 cases of PA diagnosed after the appearance of clinical signs and symptoms to 20 cases diagnosed through newborn screening, showed that the latter allowed for statistically significantly earlier diagnosis of the disease. The age of symptom onset was similar in both groups, as was the number of metabolic decompensations and hospital admissions, a finding which indicates that, even though screening allows for early diagnosis, it does not prevent the appearance of metabolic crises. There were no differences in cognitive development between the patients in the two groups but there was a statistically significant negative linear correlation between the number of metabolic crises and the intelligent quotient. There were somewhat fewer non-neurological clinical complications in the newborn screening group, though the age of the patients included means that conclusions cannot be drawn about the long-term effects. Overall mortality was 8%, with a tendency to be lower in the newborn screening group (0% vs. 12%), though without this reaching statistical significance.

**Tyrosinaemia type 1 (HT1)** is an autosomal recessive genetic disorder caused by a deficiency of fumarylacetoacetate hydrolase (FAH), the enzyme

implicated in the final step in tyrosine (Tyr) metabolism. The overall world-wide detection rate is estimated at 1:249 016 births and prevalence at <1 case per 100 000 births. The acute neonatal form is the most frequent and is characterised by a rapid deterioration of hepatic and renal function, which frequently appears in the first days of life. It is manifested by delayed development, jaundice, diarrhoea, vomiting, enlarged liver (hepatomegaly), cabbage-like odour, dysnea and progressive liver dysfunction which, without treatment, leads to death due to liver failure in the first year of life. The chronic form generally appears at 6 months of age and is similar but with milder characteristics of liver disease and renal tubular dysfunction, leading to hypophosphatemic rickets, cirrhosis and development of hepatocellular carcinoma. Mortality in these cases occurs during the first 10 years of life. Both forms can present with severe neurological crises that include painful paresthesia, hypertension, tachycardia, paralytic ileus and muscle weakness. Moreover, accumulation of succinylacetone (SUAC) can give rise to acute intermittent porphyria, since it inhibits biosynthesis of the heme group. Diagnosis is based on the study of Tyr and SUAC levels by MS/MS and CG-MS. The elevation of SUAC levels is pathognomonic. Diagnosis is confirmed by determination of urinary and plasma levels of SUAC, determination of porphobilinogen synthase (PBG-S) activity in heparinised whole blood or erythrocytes, demonstration of the deficiency of FAH activity, and genotyping. Treatment is based on a low-protein diet (Tyr and Phe) in combination with the administration of nitisinone (NTBC or Orfadin®). Liver transplantation is reserved as an alternative for critically ill patients in whom drug treatment has failed and in those who present with hepatocellular carcinoma. Screening is performed by MS/MS and thin-layer chromatography, methods used to quantify blood tyrosine values. It has been shown that, used alone, quantification of Tyr levels as a marker for TH1 is of little value due to the high number of FPs. Plasma SUAC accumulation in affected newborns is pathognomonic, so that this analyte's inclusion in the screening panels increases specificity and decreases the risk of FPs and FNs. Sensitivity and PNV were 100% except in two studies, due to detection of FNs. Specificity exceeded 97% and rose as high as 100%, and PPV was extremely variable, ranging from 0,04% to 100%. Three FNs were observed in cases where the respective protocols exclusively relied on determination of Tyr values. To reduce the number of FPs, methods have been implemented which quantify SUAC values as the primary marker or use a second-tier test, first determining Tyr and then SUAC in the same dried blood spot using another MS/MS methodology. The results of this review indicate that the test's sensitivity was 66.7% when Tyr quantification alone was used, and that this rose to 100% when SUAC concentration was used.

## Conclusions:

- The evidence of the effectiveness of screening programmes of inborn errors of metabolism evaluated in this review is of low quality and is based on observational studies –fundamentally longitudinal or comparative case series and cross-sectional studies without a control group– with direct evidence being furnished in only some cases.
- Neither methylmalonic nor propionic acidemia would meet the requirement of having a sufficiently long latency period to ensure that the screening programme could yield the expected benefit, if there were no way of guaranteeing that results could be obtained before symptom onset. Although screening seems to reduce immediate mortality in MMA, there is no direct evidence that would enable conclusions to be drawn about its effects on short- and long-term morbidity and mortality. In the case of PA, screening does not seem to prevent the number of metabolic decompensations or alterations in the cognitive development of such patients. A comparative study reported that mortality was lower among patients diagnosed through newborn screening than among those diagnosed on the basis of clinical signs and symptoms, though without this proving statistically significant.
- Tyrosinaemia type 1 has a sufficiently long latency period to ensure that the screening programme could achieve the benefit expected from the intervention, since newborns do not present with the disease until the first weeks or months of life. With respect to the screening test, exclusive quantification of tyrosine levels has been shown to have negligible value as a marker, displaying little sensitivity and specificity. Accumulation of plasma SUAC is pathognomonic, so that the development of MS/MS screening methods for determination of its concentration increases specificity and reduces the risk of FPs, FNs and the recall rate. One of the chief contributions of screening is the early detection of a cause of acute liver failure, leading to the prevention of liver disease mortality and the possible development of hepatocellular carcinoma in chronic forms.
- Thanks to the efficacy of the treatment and the existence of a specific test for detection of tyrosinaemia type 1 in a dried blood spot sample (SUAC), this inborn error of metabolism meets the criteria for benefiting from the advantages of newborn screening.

- Before implementing a screening programme, a suitable protocol must be drawn up to maximise the test's sensitivity and specificity, stipulating the analytes to be used, the specific cut-off points for each population and laboratory and, where applicable, the need for second-tier testing.



# 1 Justificación

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

En los últimos años se han publicado diferentes informes, tanto de expertos como de instituciones internacionales, en los que se recomienda avanzar hacia la expansión del cribado neonatal de enfermedades congénitas del metabolismo. Por otra parte, diferentes textos han recogido con gran concordancia los criterios necesarios para orientar las decisiones sobre los programas de cribado. La documentación nacional e internacional existente, la aportación de las CC.AA. y los criterios asumidos por las principales instituciones de coordinación de cribados poblacionales, sirvieron para la elaboración de una serie de requisitos clave para la implantación de estos programas en España.

Este informe de evaluación surge a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación, dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, a propuesta de la Consejería de Sanidad de la Comunidad Autónoma de Galicia. Su objetivo es analizar la evidencia existente acerca de la efectividad del cribado neonatal de tres errores congénitos del metabolismo: acidemia metilmalónica, acidemia propiónica y tirosinemia tipo I” y es continuación del que, con el mismo título, evaluaba la 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 (1) (disponible en [http://www.sergas.es/Docs/Avalia-t/avalia\\_t201203CribadoMetabolopatias.pdf](http://www.sergas.es/Docs/Avalia-t/avalia_t201203CribadoMetabolopatias.pdf)).

El presente documento omite la introducción del informe anterior para evitar repeticiones innecesarias. Tras los objetivos y la metodología, se describen las tres enfermedades abordadas, comenzando por una descripción de las características de la enfermedad (genética y bioquímica, prevalencia e incidencia al nacimiento, historia natural y características clínicas, mortalidad y morbilidad, diagnóstico y cribado, y tratamiento y pronóstico) y siguiendo por la evaluación de diferentes programas de cribado. 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 (2).



## 2 Objetivos

- Evaluar la evidencia existente sobre la efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo, que sirva de base para la definición de una cartera común básica de los cribados neonatales.
  - En concreto, y para cada enfermedad, analizar la incidencia y/o prevalencia, su historia natural, el pronóstico, la validez analítica de la prueba de cribado (sensibilidad, especificidad y valores predictivos) y los beneficios del mismo en base a su efectividad sobre la morbilidad y mortalidad.
- Los errores congénitos del metabolismo evaluados en este informe son:
  - acidemia metilmalónica.
  - acidemia propiónica.
  - tirosinemia tipo I.



# 3 Metodología

## 3.1 Revisión de la literatura

Para intentar dar respuesta a los objetivos de este informe de evaluación, se realizaron diferentes búsquedas de la literatura científica. Esta revisión sistemática de la literatura ha tomado como punto de partida dos informes elaborados por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t) en los años 2006 (3) y 2013 (1). Con el objetivo de recuperar todas aquellas publicaciones existentes sobre programas de cribado de errores congénitos del metabolismo, se realizó una actualización de las búsquedas bibliográficas de los informes anteriores hasta mayo de 2013. Se realizaron también búsquedas específicas para cada enfermedad (acidemias metilmalónica y propiónica y tirosinemia tipo I), centradas en la epidemiología, características clínicas, morbilidad, mortalidad, diagnóstico y tratamiento. Las búsquedas se enfocaron a los estudios más recientes, por lo que se realizó desde 2009 hasta la actualidad.

Las bases de datos utilizadas fueron las siguientes:

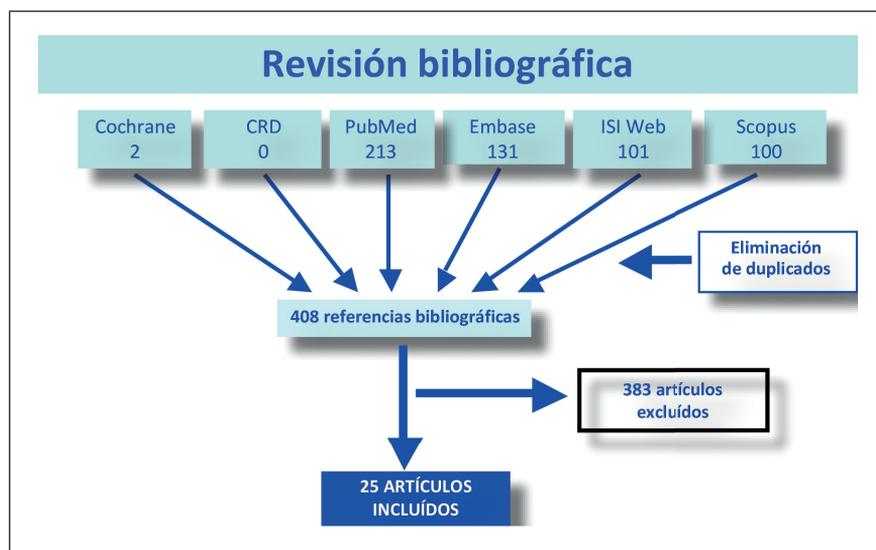
- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas:
  - *Cochrane Library Plus*
  - Base de datos del *National Health Service Centre for Reviews and Dissemination*:
    - HTA (*Health Technology Assessment*)
    - DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*)
    - NHSEED (*NHS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

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

En síntesis, la búsqueda centrada en programas de cribado recuperó 214 referencias bibliográficas, quedando 189 tras la eliminación de las duplicadas. En las búsquedas específicas para cada enfermedad se recuperaron 577 referencias, 408 sin las duplicadas. Tras la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes, se seleccionaron 25 artículos que cumplían los criterios que se detallan en el siguiente apartado. Por último, se realizó también una revisión manual de la bibliografía de los estudios incluidos para asegurar la inclusión de todos los artículos relevantes.

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

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



## 3.2 Criterios de selección de los artículos

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

**Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión de estudios.**

Aspecto	Criterios de inclusión/exclusión
Diseño del estudio	<b>Criterios de inclusión:</b> revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios cuasi-experimentales, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, series de casos. <b>Criterios de exclusión:</b> estudios de un solo caso, revisiones narrativas.
Tipo de publicación	<b>Criterios de inclusión:</b> artículos originales de investigación, informes de evaluación de tecnologías sanitarias. <b>Criterios de exclusión:</b> cartas al director, artículos de opinión y editoriales.
Población de estudio	Neonatos.
Patología	Acidemia metilmalónica, acidemia propiónica y tirosinemia tipo I.
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), efectividad sobre la morbilidad y mortalidad y aspectos éticos.
Idioma	Castellano, inglés, francés, portugués e italiano.

Fuente: elaboración propia.

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

La extracción de datos se realizó siguiendo una metodología sistemática, en hojas de extracción diseñadas específicamente. Los estudios se clasificaron según la calidad metodológica de los mismos y siguiendo una jerarquía de mayor a menor importancia, de acuerdo con la escala empleada por el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* (anexo 2) (4).



# 4 Acidemia metilmalónica

<b>Número de Orphanet:</b> ORPHA293355*	<b>CIE-10:</b> E71.1
<b>Sinónimos:</b> acidemia metilmalónica sin homocistinuria, aciduria metilmalónica, aciduria metilmalónica sin homocistinuria	<b>OMIM:</b> -
<b>Prevalencia:</b> Desconocida	<b>UMLS:</b> -
<b>Herencia:</b> Autosómica recesiva	<b>MeSH:</b> -
<b>Edad de inicio:</b> Variable	<b>MedDRA:</b> -
	<b>SNOMED CT:</b> -

\*Por simplificación, únicamente se muestra la acidemia metilmalónica sin homocistinuria.

La acidemia metilmalónica es una enfermedad genética de herencia mayoritariamente autosómica recesiva causada por un déficit completo o parcial del enzima metilmalonil-CoA mutasa ( $mut^0$  y  $mut$ ) o por un defecto en el transporte y síntesis de su cofactor adenosilcobalamina, dentro de este grupo se incluyen los subtipos CblA y CblB (sin homocistinuria) y CblC, CblD, CblF, CblJ y CblX (con homocistinuria). CblX se transmite con herencia ligada al X y es debida a un defecto del coregulador transcripcional HCFC1 (5). Otras formas de MMA se producen por un déficit del enzima metilmalonil-CoA epimerasa o por depleción del mtDNA. El resultado es un fallo en la conversión de metilmalonil-CoA en succinil-CoA durante el metabolismo del propionil-CoA, por lo que aumenta la concentración de ácido metilmalónico en sangre y orina. Los signos clínicos incluyen letargo y coma, vómitos recurrentes, deshidratación, insuficiencia respiratoria, hipotonía. Entre sus principales complicaciones se encuentran la discapacidad intelectual, la nefritis túbulo-intersticial con deterioro progresivo de la función renal, alteraciones neurológicas con afectación, principalmente, de los ganglios basales, pancreatitis, retraso del crecimiento, inmunodeficiencia y atrofia del nervio óptico. Los varones afectados por el tipo CblX presentan síntomas neurológicos severos incluyendo epilepsia rebelde al tratamiento y alteración neurocognitiva profunda.

## 4.1 Características de la enfermedad

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

No existen datos de prevalencia o incidencia que permitan establecer la frecuencia global de enfermedad en el mundo o en Europa. De acuerdo con

estudios realizados en diferentes países (Estados Unidos de Norteamérica, Canadá y Japón), la incidencia podría oscilar entre 1 caso por cada 50 000-100 000 recién nacidos (6). En Europa, la prevalencia media estimada de acidemia metilmalónica resistente a vitamina B<sub>12</sub> es de 1,9 casos/100 000 habitantes (7).

#### 4.1.2 Bases metabólicas y moleculares de la acidemia metilmalónica

La acidemia metilmalónica tiene diferentes diagnósticos, necesidades de tratamiento y pronósticos, que vienen determinados por la mutación genética específica (8). Los genotipos responsables de la acidemia metilmalónica conocidos en la actualidad se muestran en la tabla 2. Existen también deficiencias transitorias no hereditarias de vitamina B<sub>12</sub> que se manifiestan como MMA.

**Tabla 2. Genotipos responsables de la acidemia metilmalónica.**

	Tipo	OMIM	Gen	Localización
<b>Acidemia metilmalónica aislada</b>	mut	251000	MUT	6p12.3
	CblA	251100	MMAA	4q31.21
	CblB	251110	MMAB	12q24.11
	CblD (variante 2)	277410	MMADHC	2q23.2
	Déficit de metilmalonil CoA epimerasa	251120	MCEE	2p13.3
<b>Acidemia metilmalónica con homocistinuria</b>	CblC	277400	MMACHC	1p34.1
	CblD	277410	MMADHC	2q23.2
	CblF	277380	LM BRD1	6q13
	CblJ	614857	ABCD4	14q24.3
	CblX	300019	HCFC1	Xq28

Fuente: elaboración propia

Aproximadamente, el 60% de los casos de acidemia metilmalónica se deben a alteraciones en el gen de la metilmalonil-CoA mutasa (gen MUT). Se han descrito más de 190 mutaciones, de las que el 78% originan un déficit completo del enzima (subtipo enzimático mut<sup>0</sup>) y el 22% un déficit parcial (subtipo enzimático mut<sup>-</sup>) (6).

Los casos restantes se deben en su gran mayoría a la disminución de la síntesis del cofactor 5´deoxiadenosilcobalamina, por alteración de los genes MMAA y MMAB, asociados con los subtipos enzimáticos CblA y CblB, respectivamente (6). Las alteraciones en el gen de la proteína de la acidemia metilmalónica CblA (gen MMAA) originan en torno al 25% de los casos. Esta proteína protege a la metilmalonil-CoA mutasa de la inactivación y facilita la unión al enzima de la adenosilcobalamina. Se han descrito más de 20 mutaciones (6). Por su parte, alteraciones en el gen MMAB, que codifica un enzima que transfiere el grupo adenosil del ATP a la cobalamina, originan aproximadamente el 12% de los casos (6) (sin embargo, en España, es la forma más frecuente de MMA, según la experiencia de los expertos del Centro de diagnóstico de enfermedades moleculares de Madrid). Por último, alteraciones de la proteína de la acidemia metilmalónica y homocistinuria tipo CblD (gen MMADHC), en el corregulador transcripcional HCFC1 que causa el tipo CblX de herencia ligada al X y en el gen MCEE de la metilmalonil-CoA epimerasa, enzima que transforma el D-metilmalonil-CoA en L-metilmalonil-CoA, así como de la MMA por depleción del mtDNA, son responsables de un pequeño porcentaje de casos (6).

La metilmalonil-CoA mutasa transforma el L-metilmalonil-CoA en succinil-CoA. Para su actuación, la metilmalonil-CoA mutasa precisa como cofactor a la adenosilcobalamina, un derivado activo de la vitamina B<sub>12</sub>. Esta es la principal ruta metabólica de conversión del propionil-CoA, procedente del catabolismo de los aminoácidos ramificados, de los ácidos grasos de cadena impar y del colesterol, en succinil-CoA. El propionil-CoA se transforma en D-metilmalonil-CoA y éste en L-metilmalonil-CoA. El succinil-CoA ingresa en el ciclo de Krebs para la obtención de NADH, que se utiliza en la cadena respiratoria en las mitocondrias.

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

Su curso clínico se caracteriza por el riesgo de episodios de descompensación metabólica potencialmente mortales.

Se distinguen las siguientes formas clínicas (6, 8-12):

- Resistente a vitamina B<sub>12</sub> (subtipo enzimático mut<sup>0</sup>, CblB): es la forma clínica más común. Tras un período libre de síntomas tras el nacimiento, que varía desde horas o días hasta las primeras semanas de vida, los afectados desarrollan rápidamente letargia, vómitos y deshidratación, con aparición de hepatomegalia, hipotonía y encefalopatía. Típicamente presentan acidosis metabólica grave con

anión gap elevado, cetosis y cetonuria, hiperamonemia e hiperglicinemia. En ocasiones, sobre todo si la hiperamonemia es elevada y persistente, puede ser necesaria la diálisis. También puede observarse trombopenia y neutropenia, sugestiva de sepsis neonatal. Esta forma de presentación puede ser mortal a pesar de una intervención terapéutica agresiva.

- Deficiencia parcial/sensible a vitamina B<sub>12</sub> (subtipos enzimáticos mut., CblA, CblB (raro), CblD variante 2): la clínica puede presentarse en los primeros meses o años de vida, en ocasiones en forma de crisis neonatal aguda. Puede cursar con problemas de alimentación (típicamente anorexia y vómitos), falta de crecimiento, hipotonía y retraso en el desarrollo. Pueden presentar intolerancia a las proteínas y/o vómitos y letargia tras la ingesta proteica. Hasta que no se llega al diagnóstico y se inicia el tratamiento, los neonatos están expuestos a una descompensación metabólica. Con menos frecuencia, la enfermedad se puede presentar en la primera infancia como un episodio de vómitos, deshidratación, letargia o coma, que a menudo se asocia con distrés respiratorio, hepatomegalia y convulsiones. Durante los episodios de descompensación metabólica se puede producir la muerte a pesar de una intervención intensiva, a no ser que se instaure de forma temprana el tratamiento específico de la enfermedad. Hay que tener en cuenta que el diagnóstico se puede retrasar, especialmente si existen comorbilidades que pueden enmascarar el cuadro clínico.
- Forma “benigna” o del adulto: Existe un aumento leve de la excreción urinaria de ácido metilmalónico. Los individuos afectados suelen estar estables, aunque podrían ser propensos a descompensaciones metabólicas. La etiología de esta forma no está clara y todavía es necesaria una mayor descripción de su clínica y evolución a largo plazo.
- Déficit de metilmalonil-CoA epimerasa: es una causa muy poco frecuente de acidemia metilmalónica moderada persistente. Sus síntomas incluyen ataxia, disartria, hipotonía, paraparesia espástica leve y convulsiones. Su gravedad varía desde casos leves hasta formas de presentación con acidosis metabólica grave con aumento en orina de ácido metilmalónico, 2-metilcitrato y cetonas.
- Trastorno del metabolismo de la Cobalamina ligado al cromosoma X, causado por mutaciones en el corregulador transcripcional

HCFC1, recientemente descrito (5): Los varones afectados presentan síntomas neurológicos severos incluyendo epilepsia rebelde al tratamiento y alteración neurocognitiva profunda.

#### 4.1.4 Morbilidad y mortalidad

La acidemia metilmalónica continúa asociada a una importante morbimortalidad (13), superior para los subtipos mut<sup>0</sup> y CblB que para los subtipos mut y CblA (14).

Las principales complicaciones de la acidemia metilmalónica son:

- Discapacidad intelectual: en una serie de 77 pacientes, en torno al 50% de los individuos con el subtipo enzimático mut<sup>0</sup> y el 25% de los casos con el subtipo CblA o CblB (en el estudio no se diferenció entre estos subtipos), presentaban un coeficiente intelectual por debajo de 80 y un deterioro neurológico significativo, frente al 0% de los casos con el subtipo mut (15). En una serie de 83 pacientes nacidos entre 1970 y 1997, aproximadamente el 50% de los casos con el subtipo mut<sup>0</sup>, el 85% con el mut, el 48% con el CblA y el 70% con el CblB, tenían un coeficiente intelectual por encima de 90 (14). En un estudio de 43 casos de acidemia metilmalónica (subtipos mut, mut<sup>0</sup>, CblA y CblB), el menor coeficiente intelectual se observó en aquellos pacientes del subtipo mut con un comienzo precoz de la enfermedad, seguido de los pacientes mut de comienzo tardío. Los pacientes de los subtipos CblA, CblB y mut diagnosticados prenatalmente o mediante cribado neonatal de la enfermedad, presentaron un coeficiente de inteligencia normal. Variables asociadas a un coeficiente de inteligencia bajo fueron la presencia de hiperamonemia al diagnóstico y el haber presentado convulsiones, pero no así la lesión de los ganglios basales o la homocigosis para mutaciones no codificantes (non-sense) (16).
- Complicaciones neurológicas: durante los episodios de descompensación metabólica se puede producir un infarto de los ganglios basales (“infarto metabólico”), característicamente en el globo pálido, con el resultado de un trastorno incapacitante del movimiento (17, 18). Así, en el estudio publicado en 1995 mencionado en el apartado de discapacidad intelectual, en torno al 20% de los supervivientes con los subtipos enzimáticos mut<sup>0</sup> y CblA/B presentaban coreoatectosis con lesiones en los ganglios basales, que, excepto en 1 caso, se había desarrollado durante o después de una crisis metabólica (15).

También se puede producir retraso en la mielinización, opercularización incompleta y cambios en la sustancia blanca subcortical, el bulbo raquídeo y el cerebelo (19, 20).

- Atrofia del nervio óptico: de presentación tardía, con pérdida aguda de visión, de forma similar a la presentación de la neuropatía óptica hereditaria de Leber (trastorno mitocondrial) (6, 21).
- Nefritis túbulo-intersticial con deterioro progresivo de la función renal: puede existir incluso en los casos leves (6). La insuficiencia renal crónica es más frecuente en los subtipos mut<sup>0</sup> y Cb1B (61% y 66%, respectivamente en una serie de 83 pacientes de 37 hospitales europeos nacidos entre 1970 y 1997) que en el subtipo Cb1A (21%), mientras que no se detectó en los casos con mut<sup>-</sup> (14). Por otra parte, en los episodios de descompensación metabólica podría darse un síndrome renal agudo. Por último, se han descrito casos de disfunción tubular, con disminución de la capacidad de concentrar y acidificar la orina, hipoaldosteronismo hiporreninémico, acidosis tubular tipo 4 e hiperpotasemia (6, 22, 23).
- Retraso en el crecimiento: podría deberse a la enfermedad crónica y a la malnutrición proteica. Algunos niños presentan déficit de hormona de crecimiento (GH) y pueden no presentar una respuesta óptima a la terapia con GH a menos que la dosis de sustitución se ajuste de forma cuidadosa (6).
- Trastorno funcional de la inmunidad: se ha observado que en la acidemia metilmalónica aumenta el riesgo de infecciones graves, especialmente por hongos y Gram negativos (6, 24).
- Pancreatitis: de presentación aguda o crónica (6).
- Afectación cardíaca: a raíz de la presentación de 3 casos, Prada et al. la describen como potencial complicación de la acidemia metilmalónica y posible causa de muerte súbita o de rápido deterioro en estos pacientes (25).

La supervivencia de los pacientes con acidemia metilmalónica ha aumentado en las últimas décadas, gracias a un diagnóstico temprano y a mejoras en el tratamiento. En el caso del subtipo enzimático mut<sup>0</sup>, la supervivencia a uno y cinco años de vida ha pasado respectivamente del 65 % y el 33% para los nacidos en la década de los años 70, a más del 90% y cerca del 80%, respectivamente, en los años 90 (14).

Hörster et al. evaluaron 83 pacientes diagnosticados de acidemia metilmalónica, nacidos entre 1970 y 1997 en 37 hospitales europeos y que fueron seguidos hasta julio de 2004. La mortalidad de los subtipos mut<sup>0</sup> nacidos en la década de los 70 fue del 100% (edad media a la muerte de 1,6 años), en los 80 del 50% (edad media a la muerte de 7,6 años) y en los 90 del 20% (edad media a la muerte de 2,2 años). La mortalidad en el global del período fue del 50% aproximadamente en el caso del subtipo enzimático mut<sup>0</sup> (edad media a la muerte, 2 años), del 50% para el subtipo CblB (edad media a la muerte, 2,9 años), del 40% para el subtipo mut<sup>-</sup> (edad media, 4,5 años) y en torno al 5% para el subtipo CblA (1 muerte a los 14 días). La mayor parte de las muertes tuvieron lugar durante crisis metabólicas graves (14).

Este mismo autor evaluó mediante cuestionario 273 pacientes con acidemia metilmalónica nacidos entre 1960 y 2007 y pertenecientes a 17 centros de 8 países europeos. Fallecieron el 29,7% de los pacientes incluidos, con una media de edad de 2,13 años, la gran mayoría debido a una crisis metabólica. La mayor supervivencia se dio en los pacientes con un inicio tardío de los síntomas y respondedores a vitamina B<sub>12</sub>, mientras que la menor supervivencia se observó en los pacientes nacidos en las décadas de los años 70 y 80 y que presentaron una crisis metabólica neonatal. Los pacientes con respuesta a vitamina B<sub>12</sub> presentaron un menor número de crisis metabólicas que los no respondedores (26).

#### 4.1.5 Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad se basa en el análisis de ácidos orgánicos en orina mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas y el perfil de acilcarnitinas plasmáticas mediante espectrometría de masas en tándem (9).

Se observa una elevada excreción urinaria de ácido metilmalónico, acompañada de un aumento en la excreción de ácido metilcítrico, ácido 3-hidroxi-propiónico y otros derivados de la propionil-CoA. En ocasiones, la concentración de ácido metilmalónico en orina puede ser muy elevada (9).

El análisis de acilcarnitinas en plasma muestra un perfil anómalo, con un predominio de propionilcarnitina (C3), una disminución de carnitina libre (C0) y un gran incremento del cociente propionilcarnitina/carnitina libre (C3/C0). El perfil de aminoácidos plasmáticos presenta anomalías no específicas, como niveles aumentados de glicina y alanina (9).

En los individuos con afectación grave las concentraciones de ácido metilmalónico están muy aumentadas, tanto en plasma, como en orina y líquido cefalorraquídeo (6).

La confirmación diagnóstica se lleva a cabo mediante la determinación de la actividad enzimática en fibroblastos de la metilmalonil-CoA mutasa y el análisis molecular de los genes MUT, MMAA, MMAB, MMADHC y MCEE.

Para establecer el subtipo enzimático se emplean los siguientes estudios (6, 27):

- Análisis de incorporación de propionato marcado con  $^{14}\text{C}$ : permite distinguir entre  $\text{mut}^0$  y  $\text{mut}^-$ . En cultivos de fibroblastos del individuo afectado se estudia la utilización de este propionato marcado (conversión en succinil-CoA, que se incorpora al ciclo de Krebs, a partir del que se sintetizan aminoácidos y a partir de estos, proteínas). Una alteración en cualquiera de estos pasos puede reducir la incorporación del  $^{14}\text{C}$  a las proteínas, por lo que esta prueba no es específica del déficit de metilmalonil-CoA mutasa. En los casos con  $\text{mut}^0$  no se detecta actividad enzimática, mientras que en los casos con  $\text{mut}^-$  se detecta actividad residual.
- Análisis de complementación: la línea celular del individuo afectado se mezcla con un panel de líneas celulares con defecto enzimático conocido en presencia de polietilenglicol. Éste provoca que las células se fusionen, permitiendo la corrección cruzada del defecto enzimático. Después se repite el test de incorporación de  $^{14}\text{C}$  ya descrito. Aquella fusión que no incorpore el  $^{14}\text{C}$  asigna un grupo de complementación a la línea celular del paciente; por ejemplo, si la incorporación se recupera tras la fusión con las líneas celulares CblA $^-$ , CblB $^-$ , CblH $^-$  y CblD $^-$ , pero no tras la fusión con la línea celular  $\text{mut}$ , el defecto se encuentra en el gen de la metilmalonil-CoA mutasa.
- Respuesta a vitamina B $_{12}$ : debe determinarse la respuesta *in vivo* en todos los casos, aunque no existe un método estandarizado. Se puede administrar 1 mg/día de hidroxicoBALAMINA intramuscular o intravenosa durante 5 días, y medir la producción de ácido metilmalónico o de los metabolitos relacionados (3-OH-propiónico, 2-metilcitrato) mediante análisis seriado de ácidos orgánicos en orina, o medir la concentración en plasma de ácido metilmalónico,

propionilcarnitina y homocisteína (se considera indicativo de respuesta una disminución >50% en la producción de metabolitos y de las concentraciones).

- Distribución de vitamina B<sub>12</sub>: se emplea la cianocobalamina marcada con el isótopo de masa <sup>57</sup>Co para estudiar la incorporación, niveles intracelulares y proporciones relativas de cianocobalamina, hidroxicobalamina, adenosilcobalamina y metilcobalamina mediante cromatografía líquida de alta resolución.

Los principales diagnósticos diferenciales son:

- Acidemia metilmalónica y homocistinuria combinadas, por trastorno del metabolismo de la cobalamina tipos C y D (grupos de complementación CblC, CblD y CblF, estos dos últimos extremadamente poco frecuentes). La acidemia metilmalónica y homocistinuria tipo CblC se debe a mutaciones en el gen MMACHC del cromosoma 1 (28). Existe una alteración de la conversión de la cobalamina en sus 2 formas activas, la adenosilcobalamina y la metilcobalamina (cofactor de la metionina sintasa en la remetilación de la homocisteína a metionina). Los individuos afectados presentan casi siempre niveles elevados de ácido metilmalónico y homocisteína en plasma, con niveles bajos de metionina. A diferencia de la acidemia metilmalónica aislada, el cuadro clínico no se caracteriza por crisis metabólicas frecuentes. Habitualmente, la afectación neurológica y el retraso psicomotor son más prominentes y son frecuentes las alteraciones visuales y hematológicas. La prevalencia de afectación cardíaca estructural y otros defectos congénitos, como microcefalia, podría ser elevada. En las formas tardías (presentación clínica en mayores de 1 año), el cuadro es menos grave que en las formas de inicio precoz y se caracteriza habitualmente por síntomas neurológicos agudos o lentamente progresivos y alteraciones del comportamiento (6, 29-33).
- Déficit transitorio de vitamina B<sub>12</sub>: puede provocar acidemia metilmalónica y homocistinuria. El déficit materno de B<sub>12</sub> puede provocar en el hijo un síndrome de acidemia metilmalónica que puede ir desde una encefalopatía grave a una concentración elevada de propionilcarnitina en suero detectada en el cribado neonatal. El tratamiento con B<sub>12</sub> intramuscular resuelve el trastorno metabólico (6, 34).

- Encefalomiopatía mitocondrial con ácido metilmalónico elevado: es debida a mutaciones en la succinil-CoA ligasa y puede cursar con acidemia metilmalónica leve. Existe también una concentración elevada de lactato, metilcitrato, ácidos 3-hidroxi propiónico y 3-hidroxi isovalérico, propionilcarnitina y carnitina C4-dicarboxílica (35).
- Síndrome Reye-like: cursa con hepatomegalia y obnubilación, en el contexto de una infección intercurrente leve. Puede ser la forma de presentación de una serie de errores congénitos del metabolismo, incluida la acidemia metilmalónica (36).

#### 4.1.6 Cribado neonatal de la enfermedad

El cribado neonatal de la enfermedad se realiza mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en muestras de sangre seca impregnada en papel, en las que se detectan concentraciones elevadas de propionilcarnitina (C3). En la tabla 3 se pueden ver los marcadores y los puntos de corte utilizados en la determinación de MMA mediante MS/MS.

Sin embargo, el aumento de C3 no es específico de la enfermedad (MMA), pudiendo estar elevado en situaciones de hiperbilirrubinemia o incompatibilidad sanguínea, siendo responsable de un número importante de falsos positivos, motivo de la utilización de diferentes cocientes: C3/C2 (propionilcarnitina /acetilcarnitina), C3/C0 (propionilcarnitina/carnitina libre), C3/C16 (propionilcarnitina /palmitoilcarnitina), C3/C4 (propionilcarnitina/ butirilcarnitina), C5/C3 (isovaleril-/2-metilbutiril-carnitina/propionilcarnitina), C3/Met (propionilcarnitina/metionina) y otros metabolitos adicionales como la glicina y la metilmalonilcarnitina que permiten reducir los falsos positivos (34, 37, 38). Recientemente se ha confirmado una asociación entre el C3 y el aumento de la concentración de hidroxihexadecanoilcarnitina (C16:1-OH) (39).

Estos marcadores no son específicos de la acidemia metilmalónica y pueden encontrarse alterados en la acidemia propiónica, el déficit de holo-carboxilasa sintetasa o el déficit materno de vitamina B<sub>12</sub> (34, 38, 39).

**Tabla 3. MMA: Edad de cribado, marcadores y puntos de corte mediante MS/MS.**

Estudio	Periodo Estudio	Edad de cribado	Marcadores y Puntos de corte (μmol/L)
Programa gallego de cribado de metabolopatías (40, 41)	2000-2012	Hasta dic 2002: 5 <sup>o</sup> -8 <sup>o</sup> día Desde dic 2002: 3 <sup>o</sup> día, tras 48 horas del inicio de la ingesta proteica	-
Wilson et al. 2012 (42)	dic2006- dic2009	48 h	-
Lund et al. 2012 (43)	feb2002-mar2011	Antes de Feb 2009: 4 <sup>o</sup> -9 <sup>o</sup> día Después: 2 <sup>o</sup> -3 <sup>o</sup> día	Al inicio: C3>5,1; C3/C2>0,35 o C4DC>0,4U Al final: C3>6,0;C3/C2>0,25
Juan-Fita et al. 2012 (44)	mar2007-oct2010	3 <sup>o</sup> día o 48h tras la 1 <sup>a</sup> ingesta	C3=3,0 (p95,4) C3/C2=0,14 (p92)
Lindner et al. 2011 (45)	ene1999-jun2009	<2002 3 <sup>o</sup> -5 <sup>o</sup> día ≥2002 36-72h	-
Weisfeld-Adams et al. 2010 (46)	2005-2008	48-72h	C3>5, C3/C2>0,2, C4DC>1
Vilarinho et al. 2010 (47)	2005-2008	3 <sup>o</sup> -6 <sup>o</sup> día	C3>6,23; C3/C2>0,3
Niu et al. 2010 (48)	mar2000-jun2009	24 h tras 1 <sup>a</sup> ingesta o 48-72h	C3'=14/12/8,8 C3/C2'=0,5/0,3/-
Loukas et al. 2010 (49)	jul2007-dic2009	72h	C3>7,0; C3/C2>0,31
Kasper et al. 2010 (50)	abr2002-dic2009	36-72h	↑C3, ↑C3/C2 y ↑C3/C0
Wilcken et al. 2009 (51, 52)	abr1998-mar2002	48-72h	-
Han et al. 2009 (53)	2001-2008	48-72h	-
Torres-Sepúlveda et al. 2008 (54)	mar2002-feb2004	>24h	C3=8; C2=35
La Marca et al. 2008 (37)	2002-2008	48-72h	C3: 5,65 (+4,5 SD); (inicial >3,3 (+2SD)) C4DC n/↑ (>0,54) Gly n/↑ (>721) C3/C0>0,13;C3/C4>12,5; C3/C16>1,6
Gu et al. 2008 (55)	2003-2007	3 días	-
Lindner et al. 2007 (56)	dic2003-jul2006	36-72h	-
Frazier et al. 2006 (57)	jul1997-jul2005	≥24h	Límite <sup>1</sup> : C3>4,82;C3/C2>0,15 Diagnóstico <sup>2</sup> : C3>9,0;C3/C2>0,15
Yoon et al. 2005 (58)	abr2001-mar2004	48-72h	C3=7,2 (+8SD); C3/C2=0,58
Comeau et al. 2004 (59)	ene1999-ene2003	Alcanzan 2500g de peso	C3=8 (+8 SD) C4DC=0,8 (+ 10SD)
Schulze et al. 2003 (60)	abr1998-sept2001	3 <sup>o</sup> -7 <sup>o</sup> día	(p99,5) C3>6,8; C4DC>1; C3/C0>0,19; C3/C2>0,39
Zytkovicz et al. 2001 (61)	1999-2001	1-3 días	C3=8 (+8 SD) C4DC=0,8 (+ 10SD)
Chace et al. 2001 (34)	-	-	C3; C3/C2
Wiley et al. 1999 (62)	dic1997-¿?	≥48h	C3=9
Shigematsu et al. 2002 (63)	abr1997-jul2001	5 <sup>o</sup> -6 <sup>o</sup> día	C3; C3/C2: >0,25 (+ 6D)

Fuente: Elaboración propia.  
C3: propionilcarnitina; C2: acetilcarnitina; C4: isobutilir/butilcarnitina; C16: palmitoilcarnitina; Gly: glicina; C4DC: metilmalonilcarnitina; SD: desviación estándar. <sup>1</sup>En el estudio participaron tres centros diagnósticos con puntos de corte diferentes. <sup>2</sup>Si se superaba, se repeta la prueba de cribado en una nueva muestra; <sup>3</sup>si se superaba, se remitía al paciente para confirmación diagnóstica.

La mayor reducción de los falsos positivos se consigue, sin embargo, con un cribado en dos pasos que consiste en la determinación, mediante otra metodología MS/MS, de los niveles de ácido metilmalónico, metilcítrico y homocisteína sobre la misma muestra de sangre en papel que dió resultado positivo en la prueba inicial de cribado.

De acuerdo con el Informe sobre prácticas de cribado neonatal de enfermedades raras implementadas en los Estados Miembros de la Unión Europea, de enero de 2012, el cribado neonatal de acidemia metilmalónica se realiza en Austria, Bélgica (región flamenca), Hungría, regiones de Italia, Portugal, España e Islandia (64).

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

#### 4.1.7 Tratamiento (6)

Su objetivo es conseguir un buen control metabólico, evitando descompensaciones y previniendo las complicaciones, reducir los metabolitos tóxicos y lograr un correcto estado nutricional y un óptimo desarrollo pondoestatural y neurocognitivo.

A pesar del mejor conocimiento que se tiene de la bioquímica de la enfermedad, el manejo de la MMA sigue siendo difícil y consiste en:

- Dieta hipoproteica e hipercalórica: se deben valorar adecuadamente las necesidades proteicas para permitir un crecimiento adecuado y al mismo tiempo evitar una carga excesiva de aminoácidos propiogénicos. En algunos pacientes con muy poca tolerancia proteica, estos aminoácidos, como la isoleucina y la valina, pueden estar muy restringidos y provocar un déficit nutricional, por lo que es necesaria la frecuente monitorización de los niveles plasmáticos de aminoácidos. Para mantener un estado nutricional adecuado, en ocasiones es necesario emplear alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía (9). Esta dieta debe ser completada con suficientes vitaminas, minerales y micronutrientes (13).
- Administración de hidroxicoalamina: en casos sensibles a la vitamina B<sub>12</sub>, se valorará individualmente la pauta de tratamiento de

acuerdo con la edad del paciente y el peso. Habitualmente se utiliza una dosis de 1 mg cada día o cada 2 días.

- Carnitina: es beneficiosa en algunos individuos para evitar su déficit por las pérdidas urinarias de acilcarnitinas (13). Su mecanismo de acción estaría relacionado con la disminución de los niveles intracelulares de Acil CoA y puede administrarse en dosis de 50-100 mg/kg/día (máximo aproximado de 300 mg/kg/día).
- Antibióticos: el objetivo de su administración es reducir la producción de propionato por parte de la flora intestinal. Puede emplearse neomicina oral (250 mg, 4 veces al día) o metronidazol (10-15 mg/kg/día), habitualmente 7-10 días por mes. Las infecciones son especialmente peligrosas en individuos con acidemia metilmalónica, ya que pueden propiciar descompensaciones metabólicas que, en ocasiones, producen la muerte. Se debe medir la respuesta al tratamiento antibiótico demostrando una disminución de ácido metilmalónico en plasma o en el análisis seriado de orina. En algunos casos puede ser necesaria la rotación de la pauta antibiótica.
- Antioxidantes: en estudios recientes se ha observado un aumento del estrés oxidativo, depleción de glutatión y deficiencias específicas en la cadena respiratoria en pacientes con el subtipo enzimático mut<sup>0</sup>, lo que sugiere un beneficio potencial del tratamiento con antioxidantes u otras terapias orientadas a la mitocondria en estos pacientes (65, 66). En un caso se observó que el tratamiento con coenzima Q<sub>10</sub> y vitamina E evitó la progresión de la neuropatía óptica (67).
- Trasplante hepático y/o renal: la mayor parte del metabolismo del propionato ocurre en el hígado, por lo que el trasplante hepático podría aportar suficiente actividad enzimática para evitar las descompensaciones metabólicas. En pacientes con insuficiencia renal terminal, el trasplante hepatorenal podría ser una mejor estrategia que el trasplante hepático (9). Se ha observado que los parámetros bioquímicos y la frecuencia de descompensaciones metabólicas mejoran de forma significativa tras el trasplante hepático, aunque persisten las anomalías metabólicas, probablemente por un aumento de la síntesis de ácido metilmalónico en el músculo esquelético. Sin embargo, en algunos individuos continua el deterioro renal progresivo y el deterioro neurológico, con una concentración elevada de ácido metilmalónico en líquido cefalorraquídeo (68). Un paciente

padeció un “infarto metabólico”, lo que apoya la hipótesis de la producción de ácido metilmalónico en el sistema nervioso central y la necesidad de mantener una restricción proteica adecuada después del trasplante (69). Algunos pacientes han recibido solo trasplante renal, viéndose en uno de ellos una excreción de ácido metilmalónico normal y un aumento de la tolerancia a la ingesta proteica (70). Sin embargo, es necesario continuar estudiando los efectos del trasplante hepático y/o renal sobre el trastorno metabólico y los resultados globales. La inclusión de información sobre el déficit enzimático y las mutaciones existentes en series de casos trasplantados permitirá una mejor comparación de resultados y de relaciones genotipo-fenotipo, de interés para decidir las indicaciones de trasplante (6).

- Manejo de las descompensaciones:
  - Reposición de volumen con soluciones isotónicas (no emplear ringer lactato). Todas las soluciones intravenosas deben contener glucosa; si se desarrolla hiperglucemia, puede ser necesaria la infusión de insulina.
  - Vigilancia periódica del déficit total de bases y si es necesario, tratamiento con hidratación y reposición de bicarbonato.
  - Monitorización de la diuresis y de los niveles séricos de sodio.
  - Aporte calórico; puede ser necesaria nutrición parenteral total, periférica o central.
  - Puede administrarse carnitina intravenosa.
  - La ingesta proteica debe ser reintroducida tan pronto como sea posible en función del estado clínico. En los casos sensibles al tratamiento con vitamina B<sub>12</sub>, generalmente se necesita una restricción mínima de la ingesta proteica (9).
  - Debido a la anorexia y los vómitos, en la mayoría de los casos es necesaria la colocación de una sonda de gastrostomía.
  - Hemodiálisis en caso de fallo del tratamiento (acidosis y/o hiperamonemia no controlable).

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

### 4.2.1 Tasa de detección de la enfermedad

En la tabla 4 se puede ver la tasa de detección de acidemia metilmalónica al nacimiento, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los diferentes programas y estudios piloto de cribado incluidos en esta revisión, y expresada como el número de neonatos a los que se necesita realizar la prueba para detectar un caso de enfermedad. Se recogen los datos relativos al conjunto de acidemias metilmalónicas y, para los estudios en los que está disponible, la tasa de detección de MMA aislada y de MMA + homocistinuria.

Los resultados son aproximados, teniendo en cuenta, además, el posible solapamiento que existe entre los estudios de algunos países y el hecho de que en algunos estudios no está claro si incluyen solo casos de MMA aislada, MMA + homocistinuria por trastornos en el metabolismo de cobalamina, u otras formas de MMA. La tasa de detección global mundial es de 1 caso por cada 86 697 nacimientos.

En Europa, la tasa de detección es de 1 caso por cada 99 656 nacimientos (1 caso por 100 000 nacimientos). La tasa de MMA aislada es de 0,59 casos por 100 000 recién nacidos, con valores que oscilan entre 0,32 casos por 100 000 recién nacidos en Portugal y 1,25 casos por 100 000 recién nacidos en la Toscana (Italia). Para Cbl C/D, es de 0,33 casos por 100 000 recién nacidos, con valores entre 0,32 casos por 100 000 recién nacidos en Portugal y 0,80 casos por 100 000 recién nacidos en Baden-Württemberg.

En España, se dispone de datos de Galicia y Murcia. Destaca la tasa de MMA global observada en Murcia (12,57 casos por 100 000 recién nacidos), que los autores relacionan con los altos niveles de inmigración (los padres de 6 de los 9 casos procedían del Norte de África y Sudamérica). En Galicia se detectaron 1,58 casos por 100 000 recién nacidos de MMA global (0,79 de MMA aislada y 0,40 casos Cbl C/D por 100 000 recién nacidos).

**Tabla 4. MMA: Número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento**

Estudio	Lugar	Periodo Estudio	Nº de casos MMA global	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN	Nº de casos MMA aislada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN	Nº de casos Cbl C/D	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN
<b>EUROPA</b>												
Lindner et al. 2011 (45)	Alemania (Suroeste)	ene1999-jun2009	4ª	1 084 195	1:271 049	0,37	-	-	-	-	-	-
Hoffmann et al. 2004(71)	Alemania (Baviera y Baden-Württemberg)	-	3ª	382 247	1:127 416	0,78	-	-	-	-	-	-
Schulze et al. 2003 (60)	Alemania (Baden-Württemberg)	abr1998-sep2001	3	250 000	1:83 333	1,20	1	1:250 000	0,40	2	1:125 000	0,80
Kasper et al. 2010 (50)	Austria	abr2002-dic2009	6ª	622 489	1:103 748	0,96	-	-	-	-	-	-
Lund et al. 2012 (43)	Dinamarca, Islas Feroe y Groenlandia	feb2002-mar2011	3	504 049	1:168 016	0,60	3	1:168 016	0,60	0	-	-
Juan-Fita et al. 2012 (44)	España (Murcia)	mar2007-oct2010	9ª	71 595	1:7955	12,57	-	-	-	-	-	-
Programa gallego de cribado de metabolopatías (40, 41)	España (Galicia)	2000-2012	4ª	253 082	1:63 271	1,58	2	1:126 541	0,79	1	1:253 082	0,40
Loukas et al. 2010 (49)	Grecia (Atenas)	jul2007-dic2009	0	45 000	-	-	0	-	-	0	-	-
La Marca et al. 2008 (37)	Italia (Toscana)	2004-2008	3	160 000	1:53 333	1,88	2	1:80 000	1,25	1	1:160 000	0,63
Vilarinho et al. 2010 (47)	Portugal	2005-2008	2	316 243	1:158 122	0,63	1	1:316 243	0,32	1ª	1:316 243	0,32
Chrastina et al. 2009 (72)	República Checa	2000-2008	1ª	98 039	1:98 039	1,02	-	-	-	-	-	-
<b>Total Europa</b>			<b>38</b>	<b>3 786 939</b>	<b>1:99 656</b>	<b>1,00</b>	<b>9</b>	<b>1:169 819</b>	<b>0,59</b>	<b>5</b>	<b>1:305 675</b>	<b>0,33</b>

Estudio	Lugar	Periodo Estudio	Nº de casos MMA global	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN	Nº de casos MMA aislada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN	Nº de casos Cbl C/D	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN
<b>AMÉRICA</b>												
Weisfeld-Adams et al. 2010 (46)	Estados Unidos (Nueva York)	2005-2008	26	1 006 325	1:38 705	2,58	16	1:62 895	1,59	10 <sup>d</sup>	1:100 633	0,99
Blake et al. 2009(73)	Estados Unidos (Washington)	jul2008-	3	70 000	1:23 333	4,29	0	-	-	3	1:23 333	4,29
Frazier et al. 2006 (57)	Estados Unidos (Carolina del Norte)	jul1997- jul2005	10	944 078	1:94 408	1,06	5	1:188 816	0,53	5	1:188 816	0,53
Comeau et al. 2004 (59)	Estados Unidos (Massachusetts, Maine y Vermont)	ene1999- ene2003	2 <sup>a</sup>	318 535	1:159 268	0,63	-	-	-	-	-	-
Zytkovicz et al. 2001 (61)	Estados Unidos (Massachusetts)	feb1999- feb2001	0 <sup>a</sup>	164 000	-	-	0	-	-	0	-	-
Chace et al. 2001 (34)	Estados Unidos (estado no especificado)	Desde 1992	6 <sup>a</sup>	908 543	1:151 424	0,66	3	1:302 848	0,33	2	1:454 272	0,22
Torres-Sepúlveda et al. 2008 (54)	México (Nuevo León)	mar2002- feb2004	0 <sup>a</sup>	42 264	-	-	0	-	-	0	-	-
<b>Total América</b>			<b>47</b>	<b>3 453 745</b>	<b>1:73 484</b>	<b>1,36</b>	<b>24</b>	<b>1:130 634</b>	<b>0,77</b>	<b>20</b>	<b>1:156 761</b>	<b>0,64</b>
<b>ASIA</b>												
Niu et al. 2010 (48)	Taiwán	mar2000- jun2009	14	1 321 123	1:94 366	1,06	13	1:101 625	0,98	1	1:1 321 123	0,08
Han et al. 2009 (53)	China	2001-2008	6 <sup>a</sup>	169 261	1:28 210	3,54	-	-	-	-	-	-
Gu et al. 2008 (55)	China (Shanghai)	2003-2007	3 <sup>a</sup>	116 000	1:38 667	2,59	-	-	-	-	-	-
Yoon et al. 2005 (58)	Corea del Sur	abr2001- mar2004	0 <sup>a</sup>	79 179	-	-	0	-	-	0	-	-
Shigematsu et al. 2002 (63)	Japón	abr1997- jul2001	2 <sup>a</sup>	102 200	1:51 100	1,96	-	-	-	-	-	-
<b>Total Asia</b>			<b>25</b>	<b>1 787 763</b>	<b>1:71 511</b>	<b>1,40</b>	<b>13</b>	<b>1:107 716</b>	<b>0,93</b>	<b>1</b>	<b>1:1 400 302</b>	<b>0,07</b>

Estudio	Lugar	Periodo Estudio	Nº de casos MMA global	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN	Nº de casos MMA aislada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN	Nº de casos Cbl C/D	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN
<b>OCEANÍA</b>												
Wilcken et al. 2009 (51, 52)	Australia	abr1998-mar2002	2	461 500	1:230 750	0,43	2	1:230 750	0,43	0	-	-
Wilson et al. 2007 (74)	Australia	2004-2006	1	270 000	-	-	0 <sup>f</sup>	-	-	1	1:270 000	0,37
Wilson et al. 2012 (42)	Nueva Zelanda	dic2006-dic2009	0	185 000	-	-	0	-	-	0	-	-
<b>Total Oceanía</b>			<b>3</b>	<b>916 500</b>	<b>1:305 500</b>	<b>0,33</b>	<b>2</b>	<b>1:458 250</b>	<b>0,22</b>	<b>1</b>	<b>1:916 500</b>	<b>0,11</b>
<b>ORIENTE MEDIO</b>												
Lindner et al. 2007 (56)	Qatar	dic2003-jul2006	2	25 214	1:12 607	7,93	1	1:25 214	3,97	1	1:25 214	3,97
<b>Total Oriente Medio</b>			<b>2</b>	<b>25 214</b>	<b>1:12 607</b>	<b>7,93</b>	<b>1</b>	<b>1:25 214</b>	<b>3,97</b>	<b>1</b>	<b>1:25 214</b>	<b>3,97</b>
<b>TOTAL MUNDIAL</b>			<b>115</b>	<b>9 970 161</b>	<b>1:86 697</b>	<b>1,15</b>	<b>49</b>	<b>1:203 473</b>	<b>0,49</b>	<b>27</b>	<b>1:369 265</b>	<b>0,27</b>
Fuente: Elaboración propia. a Los datos son de MMA en conjunto, no solo la aislada, y no se especifica a qué grupo corresponde cada caso; b Un caso no está definido como MMA clásica o con homocistinuria. No están incluidos 5 casos de acidemia metilmalónica por niveles elevados de MMA en orina, en los que no hay confirmación diagnóstica por cultivo de fibroblastos o por genética; c En el cribado se emplearon como marcadores C3, metionina (Met) y C3/Met (diferentes a los empleados para MMA aislada); d Desde septiembre de 2008, además de C3, C3/C2 y C4DC se empleó como marcador secundario de Cbl C/D la disminución de metionina; 2 de los 10 casos se diagnosticaron a partir de esta fecha; e Incluye un caso indeterminado; f Se detectaron 2 casos de MMA aislada, uno prenatalmente y otro mediante clínica antes del cribado.												

## 4.2.2 Sensibilidad y especificidad de la prueba

En la tabla 5 se muestran los valores de sensibilidad y especificidad de aquellos estudios para los que se dispone de este dato.

**Tabla 5. MMA y PA: Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de programas de cribado.**

Estudio	Población cribada	Sens. MMA aislada	Sens. CbIC	Sens. PA	Esp.	VPP	VPN
Wilson et al. 2012 (42)	185 000	100	100	100	-	-	100
Lund et al. 2012 (43)	504 049	50	100	100	99,99	9,26	>99,99
Lindner et al. 2011 (45)	1 084 195	100	100	100	-	-	100
Couce et al. 2011 (75)	210 165	100	100	100	>99,99	60 <sup>1</sup>	100
Vilarinho et al. 2010 (47)	316 243	100	-	100	-	-	100
Niu et al. 2010 (48)	1 321 123	100	100	100	>99,99	21,33	100
Loukas et al. 2010 (49)	45 000	100	100	100	-	-	100
Kasper et al. 2010 (50)	622 489	100	- <sup>2</sup>	100	-	-	-
Wilcken et al. 2009 (51, 52)	461 500	100	0 <sup>3</sup>	100	-	-	-
La Marca et al. 2008 (37)	160 000	100	50	100	>99,99	75 <sup>4</sup>	>99,99
Frazier et al. 2006 (57)	239 415 <sup>5</sup>	100	100	100	>99,99	66,66	100
Feuchtbaum et al. 2006 (76)	353 894	100	100	100	99,99	21,57	100
Schulze et al. 2003 (60)	250 000	100	100	100	-	-	100
Zytkovicz et al. 2001 (61)	164 000	-	-	-	-	100 <sup>6</sup>	-

Fuente: Elaboración propia.

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

<sup>1</sup>En el denominador no se incluyeron los positivos por PA porque los FP detectados se debieron al aumento de metilmalonilcarnitina, que no es marcador de PA. La especificidad y el VPP para PA serían del 100%.

<sup>2</sup> Dos FN de acidemia metilmalónica más homocistinuria, pero no se especifica que sean casos de CbIC.

<sup>3</sup> UnFN; de forma retrospectiva se vio que la relación C3/C2 estaba elevada, a partir de lo que se empleó como variable primaria para el diagnóstico. Habría sido detectado con los nuevos puntos de corte.

<sup>4</sup> En el denominador no se incluyeron los positivos por PA porque el FP detectado se debió al aumento de ácido metilmalónico, que no es marcador de PA.

<sup>5</sup> Período 2003-2004 (durante el que se mantuvieron los mismos puntos de corte).

<sup>6</sup> Los autores consideran un VPP=6, debido a los 36 casos positivos en una primera muestra. Sin embargo, al repetir la prueba, solo se mantuvieron 2 positivos, que después se confirmaron como casos de PA.

La sensibilidad para la MMA aislada obtuvo valores del 100%, salvo en el estudio de Lund et al. (43), donde se detectaron 3 falsos negativos y la sensibilidad se situó en el 50%. En el estudio de Frazier et al. (57) no se recogen en la tabla los datos relativos al total de población cribada, sino a la cribada en 2003-2004; si se considera el global del período, la sensibilidad se sitúa en el 83,33% (a raíz del falso negativo detectado se bajaron los valores de los puntos de corte). Para la CbIC, la sensibilidad fue del 100%, excepto en 3 estudios. En La Marca et al. (37) se detectó un falso negativo, al igual que en Wilcken et al. (52), en donde se señala que hubiese sido detectado con los nuevos puntos de corte. En Kasper et al. se detectaron 2 falsos negativos

de MMA + homocistinuria, aunque no se especifica si eran casos de CblC (50). Para la PA, la sensibilidad fue del 100% en todos los estudios.

La especificidad se situó en todos los casos muy próxima al 100%.

En diez de los 14 estudios recogidos en la tabla anterior se especifica el protocolo de toma de muestra y, aunque con ciertas variaciones entre ellos, en la mayoría se incluye la obtención de una segunda muestra de sangre en papel para la repetición de la prueba de cribado en caso de obtener un resultado positivo en la primera (37, 43, 48-50, 57, 60, 61, 75, 76).

En la tabla 6 se recoge la tasa de rellamada, expresada como porcentaje del total de la población cribada, de aquellos estudios en que está disponible esta información.

**Tabla 6. MMA y PA: tasa de rellamada (porcentaje del total de población).**

Estudio	Población cribada	Tasa rellamada
Weisfeld-Adams et al. 2010 (46)	1 006 325	0,09%
Niu et al. 2010 (48)	1 321 123	0,24%
Frazier et al. 2006 (57)	239 415 <sup>1</sup>	0,17%
Zytkovicz et al. 2001 (61)	164 000	0,03% <sup>2</sup>

Fuente: Elaboración propia. <sup>1</sup>Sobre una población de 239 415 neonatos cribados en 2003 y 2004. <sup>2</sup>De las 36 muestras inicialmente positivas para C3, el 22,2% eran RN con muy bajo peso al nacer o ingresados en la UCI; dos de las 36 se mantuvieron positivas en el análisis de la siguiente muestra.

En el estudio de La Marca et al, las rellamadas por aumentos de C3 supusieron, entre noviembre de 2004 y noviembre de 2006, el 22% del total de rellamadas. La introducción de un cribado en dos pasos, en caso de elevación de C3 en la prueba inicial, para determinar en la misma muestra ácido metilmalónico y ácido 3-hidroxiisovalérico mediante cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem supuso, en un estudio anterior (77), un aumento del VPP para C3 del 4% al 100%. Esta prueba se realizaba una vez a la semana en todas las muestras con un valor de C3 entre 3,3 y 5,65  $\mu\text{mol/l}$ , e inmediatamente en muestras con un valor de C3 > 5,65. La modificación de los puntos de corte, la introducción de ratios específicos de carnitinas y el desarrollo de la prueba de segundo nivel para elevaciones de C3 permitió una disminución de la tasa de rellamada del 1,47% al 0,32% para el conjunto de enfermedades cribadas (37).

### 4.2.3 Tasa de falsos positivos y VPP

A fin de obtener una comparación objetiva entre estudios, se ha considerado falso positivo todo recién nacido enviado a la unidad clínica de seguimiento con resultado normal en las pruebas confirmatorias después de un resultado positivo en el proceso de cribado (en aquellas estrategias en que se repitió la prueba de cribado en caso de resultado inicial positivo, se consideran aquellos recién nacidos para los que se mantuvo el resultado positivo en dichas repeticiones). En la tabla 7 se puede ver el número absoluto y porcentaje de falsos positivos en los estudios en los que estos datos están disponibles. Este fue de 0,007% para el conjunto de estos estudios y en ninguno de ellos superó el 0,3%.

El VPP se situó por encima del 20% en todos los estudios en los que este dato está disponible, a excepción de Lund et al. (43). Hay que tener en cuenta que este es el único estudio de los incluidos en la tabla en que, ante un resultado positivo de la prueba de cribado, esta se repetía en la misma muestra de sangre en papel. En los restantes, excepto resultados claramente positivos o riesgo de descompensación metabólica, se solicitaba una nueva muestra de sangre en papel para la repetición de la prueba de cribado.

**Tabla 7. MMA y PA: número absoluto y porcentaje de falsos positivos.**

Estudio	Población	VP	FP	%FP	VPP
Lund et al. 2012 (43)	504 049	5	49	0,01	9,26
Couce et al. 2011 (75)	210 165	3 <sup>1</sup>	2	0,001	60 <sup>1</sup>
Weisfeld-Adams et al. 2010 <sup>2</sup> (46)	1 006 325	27 <sup>3</sup>	102	0,01	20,93 <sup>3</sup>
Niu et al. 2010 (48)	1 321 123	16	59	0,004	21,33
La Marca et al. 2008 (37)	160 000	3 <sup>4</sup>	1	0,001	75 <sup>3</sup>
Frazier et al. 2006 (57)	239 415 <sup>5</sup>	6	3	0,001	66,67
Feuchtbaum et al. 2006 (76)	353 894	11	40	0,01	21,57
<b>Total</b>	<b>3 794 971</b>	<b>71</b>	<b>256</b>	<b>0,007</b>	<b>21,71</b>

Fuente: Elaboración propia.

<sup>1</sup>No se incluyen los positivos por PA porque los FP detectados se debieron al aumento de metilmalonilcarnitina, que no es marcador de PA. La especificidad y el VPP para PA serían del 100%.

<sup>2</sup>Veintitrés recién nacidos derivados para estudios de confirmación diagnóstica no pudieron ser clasificados como VP o FP por pérdida en el seguimiento, muerte o por permanecer pendientes de confirmación en el momento en que se realizó el estudio.

<sup>3</sup>No se incluyen 4 casos de MMA detectados por la elevación de metilmalonilcarnitina; en el estudio no se especifica el número de FP debidos a la elevación de este marcador. Sí se incluyen los 2 casos de Cbl C detectados a partir de septiembre de 2008 por el uso de metionina como marcador secundario.

<sup>4</sup>No se incluyen los positivos por PA porque el FP detectado se debió al aumento de ácido metilmalónico, que no es marcador de PA.

<sup>5</sup>Período 2003-2004 (durante el que se mantuvieron los mismos puntos de corte).

En el estudio de Couce et al. (75), además de muestra de sangre se tomó también muestra de orina en papel. Si el resultado del análisis de la primera muestra de sangre era positiva se realizaba el análisis mediante MS/MS en muestra de orina. Si los resultados eran claramente patológicos, el paciente era derivado directamente a la unidad de diagnóstico y tratamiento de metabolopatías congénitas. Si los resultados eran positivos, pero no indicativos de enfermedad grave, se solicitaba una segunda muestra para la repetición de las pruebas de cribado.

En Weisfeld-Adams et al. (46), si el valor de C3 era  $>7 \mu\text{mol/L}$  y el cociente  $\text{C3/C2} > 0,2$ , se derivaba al recién nacido para confirmación diagnóstica. Si  $\text{C3} > 7 \mu\text{mol/L}$  y  $\text{C3/C2} < 0,2$  o  $\text{C3} = 5-7 \mu\text{mol/L}$  y  $\text{C3/C2} > 0,2$ , se solicitaba una nueva muestra de sangre seca impregnada en papel y se derivaba para confirmación diagnóstica si nuevamente  $\text{C3} > 7 \mu\text{mol/L}$  o  $\text{C3} = 5-7 \mu\text{mol/L}$  y  $\text{C3/C2} > 0,2$ . A partir de septiembre de 2008, para las muestras con  $\text{C3} = 5-7 \mu\text{mol/L}$  y  $\text{C3/C2} > 0,2$ , se añadió como criterio la disminución de metionina. Si en estas muestras el nivel de metionina era  $< 13,4 \mu\text{mol/L}$  o  $< 0,2 \text{ mg/dL}$ , se derivaba al recién nacido para confirmación diagnóstica sin solicitar previamente una nueva muestra de sangre en papel. Dos de los 10 casos de CblC fueron detectados dentro de este supuesto y fueron las dos únicas muestras derivadas para confirmación por este criterio. Desde 2009, otros dos RN fueron derivados bajo este criterio, de los que se confirmó 1 caso de CblC y otro fue FP (dato no incluido en la tabla 12).

En Feuchtbaum et al. (76), el protocolo empleado fue distinto; los resultados positivos eran revisados por un químico clínico, que decidía si el caso debía ser derivado para confirmación diagnóstica. Algunos casos de elevaciones leves de marcadores, indicios de hiperalimentación o elevaciones de analitos no asociadas con enfermedad clínica, no fueron derivados. Para el total de metabolopatías cribadas con MS/MS (se analizaron todos los metabolitos identificables), la tasa de falsos positivos pasó del 0,49% inicial al 0,07% en el último año.

El mayor VPP se obtuvo en el estudio de La Marca et al. (37), donde alcanzó el 75% para MMA y el 100% para PA. Como se señaló anteriormente, en el protocolo de este programa de cribado se midieron cocientes de carnitinas no empleadas en otros programas y se introdujo la realización de una prueba de segundo nivel en caso de elevación de C3 para determinar ácido metilmalónico y ácido 3-hidroxiisovalérico mediante cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem.

En Couce et al. (75) se detectaron 5 casos de elevación transitoria de ácido metilmalónico en orina (casos en los que el marcador continuaba elevado en la primera evaluación poscribado y posteriormente se normalizaba de forma espontánea). Según Zytkevich et al. (61), los aumentos transitorios de C3 se observaron frecuentemente en RN con un grupo sanguíneo diferente al materno.

Salvo en Weisfeld-Adams et al. (46), los puntos de corte utilizados en los programas incluidos en la tabla 12 fueron modificados durante el período de estudio para optimizar los resultados de la prueba de cribado.

#### 4.2.4 Falsos negativos de la prueba

A continuación se describen los FN de los estudios en los que se recoge esta información.

En Dinamarca, Islas Feroe y Groenlandia (43) se detectaron 3 FN en el cribado de 504 049 recién nacidos. Un caso era no respondedor a vitamina B<sub>12</sub> de causa desconocida, diagnosticado en la investigación iniciada tras la muerte inexplicada de un hermano menor. Los dos casos restantes eran hermanas con déficit de metilmalonil-CoA epimerasa, de las que la mayor presentó una descompensación metabólica a los 2 años; ambas presentaban metabolitos característicos de MMA en plasma y orina, aunque el ácido metilmalónico en orina solo estaba levemente aumentado, y una incorporación anormal de propionato en fibroblastos.

En Carolina del Norte (Estados Unidos de Norteamérica) (57) se registró un FN de subtipo CblA en el global del período de estudio, que se presentó con MMA leve a los 5 meses durante una enfermedad intercurrente. A partir de este caso se bajaron los valores de los puntos de corte.

En La Toscana (Italia) (37) se detectaron dos FN en el cribado de 160 000 recién nacidos, un caso de CblC y otro de defecto de transcobalamina II. Los autores creen que bajando el punto de corte para C3 y realizando un cribado en dos pasos, consistente en determinar en las muestras positivas en la prueba inicial los ácidos metilmalónico y 3-hidroxipropiónico mediante otra técnica de cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem, se podrían evitar al menos algunos falsos negativos en el cribado de la MMA y la PA.

En Austria (50) se detectaron dos FN de MMA+homocistinuria en el cribado de 622 489 recién nacidos.

En Australia (51), entre 362 000 recién nacidos cribados, se detectó un FN de CblC (MMA+homocistinuria). De forma retrospectiva se vio que el cociente C3/C2 estaba elevado, a partir de lo que se empleó como variable primaria para el diagnóstico. Este caso habría sido detectado con los nuevos puntos de corte.

Por último, en Murcia (44) se detectó un FN en el cribado de 71 595 recién nacidos, diagnosticado por la sintomatología clínica, pero no se especifica si es un caso de MMA aislada o de MMA más homocistinuria.

#### 4.2.5 Cribado en dos pasos

Se trata de pruebas realizadas sobre la misma muestra de sangre en papel, en aquellos casos de resultado positivo en la prueba inicial de cribado, y realizadas para disminuir la tasa de falsos positivos. En general, estas pruebas no se usan como pruebas de primer nivel por su mayor coste, complejidad o tiempo de análisis (78).

Además de la determinación de ácido metilmalónico y ácido 3-hidroxipropiónico mediante cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) a la que nos hemos referido en el apartado 1.3.2 (37), se han descrito otras posibilidades de cribado en dos pasos, por ejemplo, determinando los niveles de ácido metilmalónico, metilcitrónico y homocisteína en lugar de metilmalónico y 3-OH propiónico.

En Australia del Sur (79), la introducción en el programa de cribado neonatal de la determinación de ácido metilmalónico mediante LC-MS/MS en las muestras positivas en la prueba inicial permitió disminuir de forma significativa la tasa de falsos positivos asociada al aumento de C3 o de los cocientes C3/C2, C3/C16 y C3/Met.

En Matern et al. (80) se describen los resultados de un método de determinación de ácido metilmalónico mediante LC-MS/MS, empleado en el programa de cribado de Minnesota desde 2005 en muestras con valores de C3 entre 5,25  $\mu\text{mol/L}$  (punto de corte) y 10  $\mu\text{mol/L}$ , o entre 4 y 5,25  $\mu\text{mol/L}$  y valores de C3/C2 > 0,2 o de C3/C16 > 2,0 (las muestras con valores de C3 > 10  $\mu\text{mol/L}$  se consideraron positivas sin necesidad de realizar más pruebas). Entre mayo de 2005 y marzo de 2007 se realizaron 3556 pruebas de cribado en dos pasos (2,01% del total de población cribada en ese período). El VPP de la prueba fue del 25,81% para el conjunto de MMA de mut, CblA, CblB, CblC y déficit materno grave de vitamina B<sub>12</sub>. Para

optimizar su uso, la prueba se realizaba en grupos de muestras 2 veces a la semana.

En Shigematsu et al. (81) se describe un método para determinar ácido metilmalónico mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas. En este estudio, la técnica fue empleada como prueba de cribado en dos pasos durante un programa piloto de cribado de 65 000 RN en el que se identificaron 2 pacientes con MMA (incluye mut y trastornos del metabolismo de cobalamina) y 2 pacientes con PA. También se empleó esta técnica en el análisis retrospectivo de 3 pacientes con MMA, diagnosticados antes del inicio del piloto y en el cribado selectivo de pacientes sintomáticos, en los que se emplearon los mismos marcadores y puntos de corte que en el cribado neonatal; en este cribado selectivo se identificaron 5 pacientes con MMA y 3 pacientes con PA. La concentración de ácido metilmalónico en los pacientes con MMA varió entre 24,2 y 321,9 mmol/L, mientras que en los pacientes con PA y en 58 RN sin enfermedad fue <1,0 mmol/L. En este estudio, debido al déficit de carnitina, los niveles de C3 no siempre estaban marcadamente elevados en caso de enfermedad, y según los autores los niveles de ácido metilmalónico proporcionarían una mejor estimación de la gravedad para muchos de estos pacientes. Sin embargo, con esta técnica no se evitaría repetir la prueba de cribado en caso de que los niveles de MMA no estuvieran aumentados, ya que podrían ser casos de PA.

Turgeon et al. (82) desarrollaron un método para la cuantificación de ácido metilmalónico, ácido 2-metilcátrico y homocisteína total mediante LC-MS/MS para su empleo en el cribado de los trastornos del metabolismo del ácido propiónico, de la metionina y del metabolismo de la cobalamina. Los resultados esperados en caso de MMA aislada serían un aumento del ácido metilmalónico y una concentración de ácido 2-metilcátrico normal o elevada; para CblC/CblD, un aumento del ácido metilmalónico, una concentración de ácido 2-metilcátrico normal y un aumento de homocisteína total; y para PA, un aumento marcado de ácido 2-metilcátrico y una concentración de ácido metilmalónico normal. La determinación de ácido metilmalónico y ácido 2-metilcátrico se realizó si el cribado inicial era positivo para C3 o C3/C2, y la de homocisteína total si en el cribado inicial se detectaban niveles alterados de metionina (en este caso se siguió un protocolo para niveles elevados, que se empleó como marcador en el cribado de la homocistinuria clásica y otros trastornos, y otro para niveles bajos, que se empleó como marcador de CblC/CblD). Entre 2005 y 2009, la tasa de falsos positivos para aumentos de C3 y aumentos o disminuciones de metionina fue del 0,009% y el VPP del 44%. Para optimizar la utilización

de recursos, las muestras fueron analizadas en grupo dos veces a la semana, a excepción de niveles marcadamente elevados de C3, en los que se realizó inmediatamente por la posibilidad de tratarse de una acidemia propiónica o una MMA grave. De acuerdo con los autores, el resto de patologías asociadas a estos marcadores no se presentan típicamente de forma aguda en la primera semana de vida.

#### 4.2.6 Beneficios del cribado de MMA

##### Periodo de latencia de la enfermedad

1. Estudios que no diferencian la MMA aislada de las formas con homocistinuria y que aportan datos: 3 de 6 casos detectados (50%) debutaron antes de realizar el cribado o antes de que los resultados estuviesen disponibles:
  - Un caso presentó una descompensación metabólica a los 3 días de edad, antes de recibir los resultados del cribado (15 días) (45).
  - Los dos casos de MMA detectados en el estudio de Shigematsu et al. (81) presentaron síntomas de descompensación metabólica antes de realizar el cribado.
2. Estudios de cribado que consideran por separado la MMA aislada y que aportan datos: 8 de 21 casos detectados (38%) (40, 43, 48, 60, 74, 75) presentaron síntomas antes de realizar el cribado o antes de que los resultados estuvieran disponibles:
  - cuatro de 13 casos presentaron una descompensación metabólica antes de recibir los resultados del cribado (48).
  - uno de tres casos (mut) debutó con una descompensación metabólica a los dos días de edad, antes de que los resultados del cribado estuviesen disponibles (43).
  - uno de dos casos de MMA aislada presentó síntomas clínicos en el momento del cribado, precisó tratamiento de diálisis al diagnóstico y falleció a los 2 meses por una infección aguda (40, 75).
  - por último, los dos casos detectados por Wilson et al. (74) lo fueron prenatalmente y mediante la clínica, antes de realizar el cribado.

### 3. Estudios que analizan por separado los casos de CblC:

- dos de tres casos (67%) detectados mediante cribado (40, 60, 74, 75) presentaron síntomas antes de que los resultados del cribado estuvieran disponibles.

### Efectos a corto y largo plazo

#### 1. Estudios que no diferencian la MMA aislada de las formas con homocistinuria:

- El estudio de Juan-Fita et al. (44) detectó 9 casos de MMA: dos de estos pacientes murieron al poco de ser diagnosticados y otro tuvo síntomas clínicos de vómitos y descompensación bioquímica a los 23 meses de edad tras un episodio de fiebre. El resto de pacientes diagnosticados permanecieron asintomáticos durante un período de seguimiento no especificado en el estudio.

#### 2. Estudios de cribado que consideran por separado la MMA aislada:

- Un paciente que debutó con una descompensación metabólica a los dos días de edad, antes de recibir los resultados del cribado, presentó un desarrollo psicomotor y un crecimiento normales para su edad en el último control de seguimiento realizado (sin especificar la edad) (43). De los 13 casos detectados en Taiwán, tres presentaron un retraso grave del desarrollo (todos habían presentado una descompensación metabólica antes de que los resultados estuvieran disponibles), nueve un retraso significativo y el último no presentó retraso significativo (al menos hasta los 10 meses de edad) (48). El caso detectado por Schulze et al. (60) permaneció asintomático a los 12 meses de seguimiento, sin necesidad de tratamiento. Por último, uno de los casos detectados en el Programa gallego permanecía asintomático a los 4 años y 9 meses de seguimiento (40, 75).

#### 3. Estudios que analizan por separado los casos de CblC:

- dos casos detectados mediante cribado que presentaron síntomas antes de que los resultados del cribado estuvieran disponibles, continuaron con sintomatología clínica a los 30 y 7 meses de seguimiento (60). Un caso asintomático en el momento del

cribado continuaba sin síntomas a los 9 meses de seguimiento (75). Un caso de CblC detectado en Taiwán presentaba un retraso del desarrollo leve a los 10 meses de edad (48). De los 9 pacientes con CblC de los que se facilitaron datos, sólo uno falleció (11,1%) a los 22 días de edad debido a una descompensación metabólica (el resultado del cribado estuvo disponible a los 11 días, por un retraso en el transporte de la muestra) (40, 48, 57, 60, 75).

## Estudios comparativos

En aquellos estudios en los que se comparó la incidencia de MMA (tanto aislada como CblC/D) en la etapa precribado con la observada tras la puesta en marcha de programas de cribado mediante MS/MS, no se detectó un aumento de la frecuencia de la enfermedad (42, 43, 51, 52).

Para estudiar las ventajas del cribado neonatal, Dionisi-Vici et al (83) compararon una serie de 29 pacientes con acidurias orgánicas (15 con MMA sin especificar el tipo, 13 con PA y 1 con aciduria isovalérica (IVA) diagnosticados en base a la clínica y seguidos desde 1983, con una serie de 18 pacientes (7 con IVA, 7 con PA y 4 con MMA) diagnosticados por cribado neonatal en Australia y Alemania. En el grupo de pacientes con MMA y PA diagnosticados en base a la clínica, el 82% debutaron en el período neonatal, siendo la mortalidad del 65%. Sin embargo, de los 5 casos con un debut más tardío ninguno falleció. Alrededor del 40% de los pacientes fallecieron durante la fase inicial de la enfermedad o antes del segundo año de vida, si bien, los avances en el tratamiento (uso de protocolos para el tratamiento urgente y mejora de las técnicas de diálisis) redujeron la mortalidad neonatal. El 60% de los supervivientes presentaron un desarrollo cognitivo normal en los dos primeros años de vida. La única variable con una influencia significativa en la supervivencia temprana y la evolución a corto plazo fue la duración del coma, particularmente la duración del coma previo al inicio del tratamiento. Durante los años posteriores, la mayoría de los casos presentaron un deterioro cognitivo progresivo o fallecieron. La evolución se caracterizó por frecuentes y graves episodios de descompensación metabólica. Por el contrario, en los pacientes con un debut más tardío los episodios de descompensación fueron menos frecuentes y graves y 4 de los 5 casos presentaron un desarrollo normal/límite. En cuanto a las complicaciones órgano-específicas, 3 casos de PA desarrollaron cardiomiopatía (uno de ellos, de debut neonatal y desarrollo cognitivo normal, murió de forma súbita a los 9 años por la cardiomiopatía), 2 casos de MMA presentaron infarto de los ganglios basales y 1 caso de PA, pancreatitis. Todos los pacientes con

MMA mayores de 6 años de vida presentaron signos de fallo renal crónico. De los casos diagnosticados mediante cribado, los 4 casos de MMA estaban sintomáticos antes de conocer los resultados. Dos casos desarrollaron un retraso mental leve (seguimiento de 3 y 7 años, con inestabilidad metabólica) y los restantes un desarrollo normal (seguimiento de aproximadamente de 2,5-3 años). La mortalidad fue del 0%. Dos casos presentaron inestabilidad metabólica, uno grave y otro sólo disfunción renal leve (de 40 meses de edad en la última evaluación). De los 7 casos diagnosticados de PA mediante cribado, 4 (57,1%) estaban sintomáticos antes de los resultados del cribado, siendo la mortalidad del 28,6% (fallecieron dos 2 casos, a los 5 y 13 días de vida, por descompensación metabólica grave). De los 5 supervivientes, uno desarrolló un retraso mental leve (seguimiento de 3 años) y otro un retraso mental grave (seguimiento a 5 años); ambos casos presentaban síntomas leves antes de conocer los resultados del cribado. En los 3 casos de desarrollo cognitivo normal (seguimiento menor de 2 años), todos estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico. Todos los supervivientes con PA presentaron episodios de descompensación metabólica en su evolución, dos de ellos de forma grave.

En un estudio de 43 casos de acidemia metilmalónica de los subtipos mut, CblA y CblB, el menor coeficiente intelectual se observó en aquellos pacientes del subtipo mut con un comienzo precoz de la enfermedad, seguido de los pacientes mut de comienzo tardío. Los pacientes de los subtipos CblA, CblB y mut diagnosticados prenatalmente o mediante cribado de la enfermedad, presentaron un coeficiente de inteligencia normal. Variables asociadas a un coeficiente de inteligencia bajo fueron la presencia de hiperamonemia al diagnóstico y el haber presentado convulsiones, pero no así la lesión de los ganglios basales o la homocigosis para mutaciones no codificantes (16).

Hörster et al. (26) evaluaron mediante cuestionario 273 pacientes con acidemia metilmalónica aislada nacidos entre 1960 y 2007 en 17 centros de 8 países europeos. Sus conclusiones fueron que el diagnóstico en fase presintomática redujo de forma estadísticamente significativa el riesgo de retraso del desarrollo, así como la frecuencia y gravedad de discapacidad motora. La respuesta al tratamiento con vitamina B<sub>12</sub> también redujo el riesgo de discapacidad de forma estadísticamente significativa.

## Resumen del cribado de la acidemia metilmalónica

- La acidemia metilmalónica es una enfermedad genética de herencia mayoritariamente autosómica recesiva (el tipo CblX es gonosómica ligada al X), causada por un déficit completo o parcial del enzima metilmalonil-CoA mutasa, un defecto en el transporte y síntesis de su cofactor adenosilcobalamina, un déficit del enzima metilmalonil-CoA epimerasa y depleciones del mtDNA. Aproximadamente, el 60% de los casos de acidemia metilmalónica (MMA) se deben a alteraciones en el gen MUT (forma aislada). Los casos restantes se deben a alteraciones de los genes MMAA, MMAB, asociados con los subtipos enzimáticos CblA y CblB, respectivamente.
- Su incidencia podría oscilar entre 1 caso por cada 50 000-100 000 nacimientos. En Europa, la prevalencia media estimada de acidemia metilmalónica resistente a vitamina B<sub>12</sub> es de 1,9 casos/100 000 habitantes (7).
- Su curso clínico se caracteriza por el riesgo de episodios de descompensación metabólica potencialmente mortales. La forma infantil (resistente a vitamina B<sub>12</sub>) es la forma clínica más común en la que tras un período libre de síntomas, que varía de horas a las primeras semanas de vida, se desarrolla rápidamente letargia, vómitos y deshidratación, con hipotonía y encefalopatía. La deficiencia parcial, sensible a la vitamina B<sub>12</sub>, comienza con clínica en los primeros meses o años de vida y puede cursar con problemas de alimentación, falta de crecimiento, hipotonía y retraso en el desarrollo. La MMA continúa asociada a una morbilidad y mortalidad importantes, siendo sus principales complicaciones, la discapacidad intelectual, la nefritis túbulo-intersticial con deterioro progresivo de la función renal, afectación de los ganglios basales, pancreatitis, retraso del crecimiento, inmunodeficiencia y atrofia del nervio óptico. La tasa de mortalidad y las complicaciones neurológicas son mayores en la forma resistente a la vitamina B<sub>12</sub>.
- El diagnóstico se basa en el análisis de ácidos orgánicos en orina mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas, el perfil de acilcarnitinas en plasma mediante espectrometría de masas en tándem y una serie de pruebas para establecer el subtipo enzimático.
- El objetivo del tratamiento es conseguir un buen control metabólico, evitando descompensaciones y previniendo las complicaciones; reducir los metabolitos tóxicos y lograr un correcto estado nutricional, además de un desarrollo pondoestatural y neurocognitivo óptimos. Se basa en una dieta hipoproteica e hipercalórica, administración de carnitina y, en los casos sensibles a vitamina B<sub>12</sub>, de hidroxicobalamina.
- El cribado neonatal de la enfermedad se realiza mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en muestras de sangre seca impregnada en papel, en la que se detectan concentraciones elevadas de propionilcarnitina (C3), siendo responsable de un número importante de falsos positivos. La utilización de diferentes cocientes y metabolitos adicionales, como glicina y metilmalonilcarnitina, permite reducir la tasa de falsos positivos. La sensibilidad de los programas de cribado obtuvo valores del 100% en todos los estudios excepto en uno, donde se detectaron 3 falsos negativos y la sensibilidad se situó en el 50%. La especificidad fue siempre muy próxima al 100%. El VPP se situó por encima del 20% a excepción de un estudio en el que, ante un resultado positivo de la prueba de cribado, se repetía en la misma muestra de sangre en papel. Para disminuir la tasa de falsos positivos se ha desarrollado un cribado en dos pasos (two-tier assay) que consiste en realizar sobre la misma muestra de sangre en papel que dio resultado positivo en la prueba inicial de cribado, un análisis de nuevos metabolitos mediante otra metodología MS/MS.
- No se ha detectado un aumento de la frecuencia de MMA a partir de la puesta en marcha de programas de cribado mediante MS/MS, lo cual apunta a que el cribado no lleva a un sobrediagnóstico de formas leves que de otra forma no se diagnosticarían. Un porcentaje importante de casos de MMA debutaron antes de realizar el cribado o antes de que los resultados estuvieran disponibles. Aunque el cribado parece disminuir la mortalidad inmediata, no existe evidencia directa que permita establecer conclusiones sobre sus efectos en la morbimortalidad a corto y largo plazo.

# 5 Acidemia propiónica

<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Número de Orphanet:</b> ORPHA35</li><li>• <b>Sinónimos:</b> déficit de propionil-CoA carboxilasa, glicinemia con cetosis.</li><li>• <b>Prevalencia:</b> 1-9/100 000</li><li>• <b>Herencia:</b> Autosómica recesiva</li><li>• <b>Edad de inicio:</b> Neonatal / Infancia</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>CIE-10:</b> E71.1</li><li>• <b>OMIM:</b> 606054</li><li>• <b>UMLS:</b> C0268579 C0311298</li><li>• <b>MeSH:</b> D056693</li><li>• <b>MedDRA:</b> -</li><li>• <b>SNOMED CT:</b> 124718009 399149003 69080001</li></ul>
--	--

La acidemia propiónica es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva causada por un déficit del enzima propionil-CoA carboxilasa. Se origina un fallo en la conversión de propionil-CoA en metilmalonil-CoA, por lo que aumenta la concentración de ácido propiónico y de otros metabolitos en sangre y orina. Sus principales complicaciones son los trastornos neurológicos y cognitivos, la pancreatitis y las complicaciones cardíacas.

## 5.1 Características de la enfermedad

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

Se estima que la incidencia mundial es de 1:50 000-1:100 000, aunque en ciertas poblaciones, como los Inuit de Groenlandia, es mucho más frecuente (84). La incidencia estimada en Italia es de 1:165 000 y en Alemania de 1:277 000 (9). La prevalencia media estimada en Europa es de 3,75 casos/100 000 habitantes (7).

### 5.1.2 Bases metabólicas y moleculares de la acidemia propiónica

La propionil-CoA carboxilasa (PCC) es un heterododecámero formado por 6 subunidades  $\alpha$  codificadas por el gen PCCA (localizado en el cromosoma 13q32) y 6 subunidades  $\beta$  codificadas por el gen PCCB (en el cromosoma 3q13.3-q22) (85). Las mutaciones se localizan habitualmente en el gen PCCB y la mutación más frecuente en población caucásica es c.1218\_1231del14ins12 (86). Las mutaciones 1172\_1173insT y E168K son frecuentes en población española y de Latinoamérica (87). En Japón es frecuente la mutación 1304T>C (p.Y435C), detectada en casos con una forma leve y casos asintomáticos de PA identificados a través de cribado neonatal (88).

Aunque determinadas mutaciones se asocian con un determinado nivel de gravedad (84, 89), la mayoría de afectados son heterocigotos compuestos, lo que dificulta establecer relaciones genotipo/fenotipo (90).

La PCC transforma el propionil-CoA en D-metilmalonil-CoA y para su actuación precisa como cofactor a la biotina. La propionil-CoA procede del catabolismo de los aminoácidos ramificados, de los ácidos grasos de cadena impar y del colesterol. Las bacterias intestinales del género *Propionibacterium* son también una fuente importante de propionato metabolizado a través de la PCC (89). Como consecuencia del déficit de la PCC, además del aumento de la concentración de propionil-CoA, se produce una elevación de 3-OH-propionato, metilcitrato, glicina, tigilglicina, propionilglicina y propionilcarnitina (89).

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

Existen 2 formas de presentación (89):

- Neonatal: es la más frecuente y se manifiesta de forma aguda con vómitos, rechazo de la alimentación y somnolencia en los primeros días de vida de un recién nacido previamente sano. Sin tratamiento evoluciona a letargia, convulsiones, coma y muerte. Frecuentemente se acompaña de acidosis metabólica con incremento del anión gap, cetonuria, hipoglucemia e hiperamonemia.
- Tardía: presenta retraso del desarrollo, vómitos crónicos, intolerancia proteica, falta de crecimiento, hipotonía y, ocasionalmente, infarto de los ganglios basales y cardiomiopatía. Los afectados pueden sufrir descompensaciones agudas con encefalopatía, convulsiones y/o coma en situaciones de estrés catabólico.

Los episodios de descompensación metabólica ocurren principalmente en los primeros años de vida, habitualmente precipitados por situaciones de estrés catabólico, como infecciones o intervenciones quirúrgicas. Suelen requerir hospitalización y pueden ser mortales.

Los posibles diagnósticos diferenciales incluyen múltiples patologías, como otras causas de acidosis metabólica con anión gap aumentado, sepsis neonatal, otras acidemias orgánicas, estenosis pilórica, u otras causas de vómitos de repetición o de retraso del crecimiento.

#### 5.1.4 Morbilidad y mortalidad

La información disponible se limita principalmente a informes de un solo caso y a series retrospectivas con un número limitado de individuos (90).

- Desarrollo cognitivo y motor: en una serie retrospectiva de 17 casos de acidemia propiónica (PA), 10 presentaban un coeficiente intelectual bajo o retraso del desarrollo cognitivo, y muchos de los pacientes necesitaban apoyo escolar (91). En una encuesta autoaplicada contestada por 57 pacientes (o sus familiares), aproximadamente el 75% refirieron presentar un retraso en el desarrollo motor y del lenguaje; el 72% presentaban un déficit cognitivo, la mitad de ellos moderado, y 24 de los 38 que estaban escolarizados precisaban un plan de aprendizaje individualizado; el 67% de los 43 casos mayores de 5 años declararon padecer una discapacidad moderada o grave (92). Por otra parte, en 40 pacientes a los que se les midió el coeficiente intelectual (CI), se observó una correlación lineal negativa, estadísticamente significativa, entre el número de crisis metabólicas y el CI (93).
- Complicaciones neurológicas: pueden aparecer convulsiones, epilepsia, infarto de los ganglios basales (infarto metabólico), síntomas extrapiramidales y atrofia cerebral y del nervio óptico (90).
- Complicaciones cardíacas: la cardiomiopatía, generalmente dilatada y con una edad al diagnóstico de 5-23 años, se presenta habitualmente en pacientes con formas leves a moderadas de PA (89), aunque puede ser una importante causa de muerte (92). En raras ocasiones la PA puede manifestarse como una cardiomiopatía aislada. Pueden aparecer también arritmias: intervalo QT prolongado, extrasístoles ventriculares, bradicardia/bloqueo sinusal (90).
- Complicaciones gastrointestinales: pancreatitis (90).
- Alteraciones hematológicas/inmunológicas: trombopenia, anemia, pancitopenia y mielodisplasia con neutropenia (90).
- Otras complicaciones: hiperglucemia, pérdida de audición, fallo renal crónico, insuficiencia ovárica prematura, dermatitis exfoliativa (generalizada o localizada) (90).

De Baulny et al. (13) analizaron los resultados de 29 casos de PA, observando una mortalidad del 17,2% (no indican a que edad), siendo todos

los fallecidos casos de PA de inicio neonatal. El 60% de los 15 casos de más de 4 años tenían un coeficiente intelectual  $<75$  y necesitaban educación especial; este porcentaje, separado por edad de inicio de la PA, era del 73% para los casos con inicio neonatal y del 25% para los casos con inicio tardío. Dos pacientes padecían cardiomiopatía; en uno de ellos provocó fallo cardíaco y muerte, y el otro seguía con vida a los 12 años. Dos casos tenían afectación de los ganglios basales y presentaban signos extrapiramidales y no hubo casos de afectación renal ni pancreatitis.

### 5.1.5 Diagnóstico

El diagnóstico de PA se basa en la determinación de ácidos orgánicos en orina mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas y de acilcarnitinas plasmáticas mediante espectrometría de masas en tándem (9).

En la acidemia propiónica se detecta una excreción urinaria aumentada de 3-hidroxipropionato y la presencia de metilcitrato, tigilglicina y propionilglicina. Ocasionalmente se detecta también lactato (89). El perfil de acilcarnitinas plasmáticas muestra un aumento de propionilcarnitina (C3), la carnitina libre está disminuida y el cociente propionilcarnitina/carnitina libre (C3/C0), muy aumentado (9). El perfil de aminoácidos en plasma muestra un aumento de glicina, aunque no es una alteración específica de la PA (9, 89).

Para la confirmación diagnóstica se realiza la determinación de la actividad enzimática de la PCC (en fibroblastos de piel cultivados o en leucocitos periféricos), la incorporación de  $^{14}\text{C}$  propionato en fibroblastos de piel cultivados o el análisis de los genes PCCA y PCCB (89).

### 5.1.6 Cribado neonatal de la enfermedad

El cribado neonatal de la enfermedad se realiza mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en muestras de sangre seca impregnada en papel, en la que se detectan concentraciones elevadas de propionilcarnitina (C3). En la tabla 8 se pueden ver los marcadores y los puntos de corte utilizados en la determinación de PA mediante MS/MS.

Como ocurre en el cribado de acidemia metilmalónica, la utilización de los cocientes C3/C2 (propionilcarnitina / acetilcarnitina), C3/C0 (propionilcarnitina / carnitina libre), C3/C16 (propionilcarnitina / palmitoilcarnitina), C3/C4 (propionilcarnitina / butirilcarnitina), C5/C3 (isovaleril-, 2-metilbuti-

ril-carnitina / propionilcarnitina; disminuida en los casos) y C3/Met (propionilcarnitina / metionina), y de marcadores secundarios como glicina, permite reducir la tasa de falsos positivos (34, 37, 38). También se ha confirmado una asociación entre alteraciones del metabolismo del propionato y un aumento de la concentración de hidroxihexadecanoilcarnitina (C16:1-OH) (39).

Todos estos marcadores son también empleados en el cribado de la acidemia metilmalónica y pueden encontrarse alterados en el déficit CblC y CblD, el déficit de holocarboxilasa sintetasa o el déficit materno de vitamina B<sub>12</sub> (34, 38, 39).

**Tabla 8. PA: Edad de cribado, marcadores y puntos de corte mediante MS/MS.**

Estudio	Periodo Estudio	Edad de cribado	Marcadores y Puntos de corte (µmol/L)
Programa gallego de cribado de metabolopatías (40, 41)	2000-2012	Hasta dic 2002: 5 <sup>o</sup> -8 <sup>o</sup> día Desde dic 2002: 3 <sup>o</sup> día, tras 48 horas del inicio de la ingesta proteica	-
Wilson et al. 2012 (42)	dic2006- dic2009	48 h	-
Lund et al. 2012 (43)	feb2002-mar2011	Antes de Feb 2009: 4 <sup>o</sup> -9 <sup>o</sup> día Después: 2 <sup>o</sup> -3 <sup>o</sup> día	Al inicio: C3>5,1; C3/C2>0,35 o C4DC>0,4U Al final: C3>6,0;C3/C2>0,25
Juan-Fita et al. 2012 (44)	mar2007-oct2010	3 <sup>o</sup> día o 48h tras la 1 <sup>a</sup> ingesta	C3=3,0 (p95,4) C3/C2=0,14 (p92)
Lindner et al. 2011 (45)	ene1999-jun2009	<2002 3 <sup>o</sup> -5 <sup>o</sup> día ≥2002 36-72h	-
Weisfeld-Adams et al. 2010 (46)	2005-2008	48-72h	C3>5, C3/C2>0,2
Vilarinho et al. 2010 (47)	2005-2008	3 <sup>o</sup> -6 <sup>o</sup> día	C3>6,23; C3/C2>0,3
Niu et al. 2010 (48)	mar2000-jun2009	24 h tras 1 <sup>a</sup> ingesta o 48-72h	C3 y C3/C2 2 tipos: Limite <sup>1</sup> (+4 SD) Positivo <sup>2</sup> (doble del limite)
Loukas et al. 2010 (49)	jul2007-dic2009	72h	C3>7,0; C3/C2>0,31
Kasper et al. 2010 (50)	abr2002-dic2009	36-72h	C3, C3/C2 y C3/C0
Wilcken et al. 2009 (51, 52)	abr1998-mar2002	48-72h	-
Han et al. 2009 (53)	2001-2008	48-72h	-
Torres-Sepúlveda et al. 2008 (54)	mar2002-feb2004	>24h	C3=8; C2=35
La Marca et al. 2008 (37)	2002-2008	48-72h	C3: 5,65 (+4,5 SD); (inicial >3,3 (+2SD)) Gly N/ (>721) C3/C0>0,13;C3/C4>12,5; C3/C16>1,6
Gu et al. 2008 (55)	2003-2007	3 días	-
Lindner et al. 2007 (56)	dic2003-jul2006	36-72h	-

Estudio	Periodo Estudio	Edad de cribado	Marcadores y Puntos de corte ( $\mu\text{mol/L}$ )
Frazier et al. 2006 (57)	jul1997-jul2005	$\geq 24\text{h}$	Límite <sup>1</sup> : C3>4,82; C3/C2>0,15 Diagnóstico <sup>2</sup> : C3>9,0; C3/C2>0,15
Yoon et al. 2005 (58)	abr2001-mar2004	48-72h	C3=7,2 (+8SD); C3/C2=0,58
Comeau et al. 2004 (59)	ene1999-ene2003	Alcanzan 2500g de peso	C3=8 (+8SD)
Schulze et al. 2003 (60)	abr1998-sept2001	3 <sup>o</sup> -7 <sup>o</sup> día	(p99,5) C3>6,8; C3/C0>0,19; C3/C2>0,39
Zytkovicz et al. 2001 (61)	1999-2001	1-3 días	C3=8 (+8SD)
Chace et al. 2001 (34)	-	-	C3; C3/C2;
Wiley et al. 1999 (62)	dic1997-¿?	$\geq 48\text{h}$	C3=9
Shigematsu et al. 2002 (63)	abr1997-jul2001	5 <sup>o</sup> -6 <sup>o</sup> día	C3; C3/C2: >0,25 (+ 6D)

Fuente: Elaboración propia.  
C3: propionilcarnitina; C2: aceticarnitina; C4: isobutiril/butirilcarnitina; C16: palmitoilcarnitina; Gly: glicina; SD: desviación estándar. <sup>1</sup>Si se superaba, se repetía la prueba de cribado en una nueva muestra. <sup>2</sup>Si se superaba, se remitía al paciente para confirmación diagnóstica.

De acuerdo con el Informe sobre prácticas de cribado neonatal de enfermedades raras implementadas en los Estados Miembros de la Unión Europea, de enero de 2012, el cribado neonatal de acidemia propiónica se realiza en Austria, Bélgica (región flamenca), Dinamarca, Hungría, regiones de Italia, Portugal, España e Islandia (64).

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

### 5.1.7 Tratamiento

Existe una gran variabilidad en los protocolos de tratamiento y seguimiento de pacientes con acidemia propiónica (94). Una guía para el manejo agudo y crónico de pacientes con PA, desarrollada por un grupo de profesionales sanitarios, investigadores y pacientes y familiares, establece las siguientes estrategias de tratamiento (95, 96):

- Dieta: restricción proteica, para administrar cantidades limitadas de isoleucina, metionina, treonina y valina, y de ácidos grasos de cadena impar. Toma de suplementos para proporcionar un aporte adecuado de los restantes aminoácidos, vitaminas, minerales y grasas. El aporte proteico debe individualizarse basándose en la velocidad de crecimiento y en resultados de laboratorio, como los niveles de aminoácidos plasmáticos y parámetros de nutrición

proteica (p.ej., albúmina, prealbúmina). Se debe evitar el ayuno y, en caso de enfermedad, se debe aumentar el aporte calórico para impedir estados catabólicos (89).

- Carnitina: la dosis recomendada es de 200-300 mg de L-carnitina/Kg/día dividida en 2-3 tomas al día.
- Fármacos laxantes: se deben utilizar agentes que estimulen la motilidad, a la dosis adecuada para la edad y el peso. Los fármacos que actúan a nivel central, como la metoclopramida, deben utilizarse con precaución debido al riesgo de presentar trastornos centrales del movimiento.
- Metronidazol: como bactericida intestinal, se puede administrar en individuos que no responden a otras intervenciones terapéuticas estándar. La dosis habitual es de 10-20 mg/kg/día dividida en 3 tomas al día, con una pauta de una semana de tratamiento y tres de reposo.
- Gastrostomía: debe considerarse su uso, particularmente en lactantes y niños pequeños en el momento del diagnóstico.
- Trasplante hepático: podría considerarse en pacientes con episodios recurrentes de hiperamonemia o acidosis que no se controlen adecuadamente con el tratamiento médico (95). La mejoría en las técnicas quirúrgicas y las terapias anti-rechazo parece haber mejorado mucho los resultados(95). Así, en los estudios más recientes, la supervivencia es buena (la menor supervivencia a 1 año fue del 72%) y parece que si el órgano trasplantado funciona correctamente no se producen nuevos episodios de acidosis o hiperamonemia y no hay progresión del deterioro cognitivo. No obstante, es necesario realizar estudios que incluyan el manejo postoperatorio óptimo y los efectos a largo plazo (97).
- Tratamiento de las descompensaciones metabólicas (89, 96):
  - Tratamiento de los factores desencadenantes.
  - Soporte ventilatorio y circulatorio.
  - Interrumpir temporalmente cualquier tipo de aporte proteico o, si están disponibles, administrar aminoácidos parenterales no propiogénicos. Se debe reintroducir la administración de proteínas tan pronto como sea posible, preferiblemente a las 24-36

horas desde el inicio del tratamiento (antes si el déficit de proteínas es causa de descompensación).

- Aporte calórico: aproximadamente 1,5 veces por encima de los requerimientos basales, en forma de infusión de glucosa 10 mg/kg/min y más del 40% de calorías en forma de lípidos parenterales. No se debe interrumpir el aporte calórico en la fase aguda por ningún motivo ya que puede provocar hipoglucemia y acelerar el catabolismo, lo que empeorará el estado del paciente.
- En descompensaciones graves, considerar la administración de insulina (0,01 unidades/kg/hora) e incrementar el aporte de glucosa en caso de hipoglucemia.
- Hemodiálisis, hemofiltración o ECMO (membrana de oxigenación extracorpórea): particularmente importante en pacientes con hiperamonemia  $>300 \mu\text{mol/l}$ , acidosis/desbalance electrolítico extremos, coma, midriasis, deterioro, falta de mejoría, pobres hallazgos neurológicos o aumento de la frecuencia respiratoria. No se recomienda usar diálisis peritoneal debido a las bajas tasas de filtración y al riesgo de infección.
- Administración de N-carbamilglutamato oral para el tratamiento de la hiperamonemia.
- Administración de carnitina intravenosa: sus posibles mecanismos de acción son el aumento de la eliminación de ácido propiónico por la formación y excreción urinaria de propionilcarnitina y la regulación de los niveles intracelulares de coenzima A. Para su administración debe haber una excreción urinaria adecuada (o estar en hemofiltración).
- Antibioterapia (después de la toma de muestras para cultivo), ya que se estima que hasta el 85% de las descompensaciones metabólicas en el debut de una PA son de causa bacteriana.

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

### 5.2.1 Tasa de detección de la enfermedad

En la tabla 9 se puede ver la tasa de detección de acidemia propiónica al nacimiento, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los diferentes programas y estudios piloto de cribado incluidos en esta revisión, y expresada como el número de neonatos a los que se necesita realizar la prueba para detectar un caso de enfermedad.

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

Estudio	Lugar	Periodo Estudio	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN
<b>EUROPA</b>						
Lindner et al. 2011 (45)	Alemania (Suroeste)	ene1999-jun2009	4	1 084 195	1:271 049	0,37
Hoffmann et al. 2004 (71)	Alemania (Baviera y Baden-Württemberg)	-	3	382 247	1:127 416	0,78
Schulze et al. 2003 (60)	Alemania (Baden-Württemberg)	abr1998-sep2001	1	250 000	1:250 000	0,40
Kasper et al. 2010 (50)	Austria	abr2002-dic2009	8	622 489	1:77 811	1,29
Lund et al. 2012 (43)	Dinamarca, Islas Feroe y Groenlandia	feb2002-mar2011	2	504 049	1:252 025	0,40
Juan-Fita et al. 2012 (44)	España (Murcia)	mar2007-oct2010	0	71 595	-	-
Programa gallego de cribado de metabopatías (40, 41)	España (Galicia)	2000-2012	3	253 082	1:84 361	1,19
Loukas et al. 2010 (49)	Grecia (Atenas)	jul2007-dic2009	0	45 000	-	-
La Marca et al. 2008 (37)	Italia (Toscana)	2004-2008	2	160 000	1:80 000	1,25
Vilariño et al. 2010 (47)	Portugal	2005-2008	1	316 243	1:316 243	0,32
Chrastina et al. 2009 (72)	República Checa	2000-2008	1	98 039	1:98 039	1,02
<b>Total Europa</b>			<b>25</b>	<b>3 786 939</b>	<b>1:151 478</b>	<b>0,66</b>
<b>AMÉRICA</b>						
Weisfeld-Adams et al. 2010 (46)	Estados Unidos (Nueva York)	2005-2008	5	1 006 325	1:201 265	0,50
Blake et al. 2009 (73)	Estados Unidos (Washington)	jul2008-	0	70 000	-	-
Frazier et al. 2006 (57)	Estados Unidos (Carolina del Norte)	jul1997-jul2005	3	944 078	1:314 693	0,32

Estudio	Lugar	Periodo Estudio	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN
Comeau et al. 2004 (59)	Estados Unidos (Massachusetts, Maine y Vermont)	ene1999-ene2003	-	318 535	-	0,6
Zytkovicz et al. 2001 (61)	Estados Unidos (Massachusetts)	feb1999-feb2001	2	164 000	1:82 000	1,22
Chace et al. 2001 (34)	Estados Unidos (estado no especificado)	Desde 1992	7	908 543	1:129 792	0,77
Torres-Sepúlveda et al. 2008 (54)	México (Nuevo León)	mar2002-feb2004	0	42 264	-	-
<b>Total América</b>			<b>17</b>	<b>3 135 210</b>	<b>1:184 424</b>	<b>0,54</b>
<b>ASIA</b>						
Niu et al. 2010 (48)	Taiwán	mar2000-jun2009	2	1 321 123	1:660 562	0,15
Han et al. 2009 (53)	China	2001-2008	1	169 261	1:169 261	0,59
Gu et al. 2008 (55)	China (Shanghai)	2003-2007	1	116 000	1:116 000	0,86
Yoon et al. 2005 (58)	Corea del Sur	abr2001-mar2004	4	79 179	1:19 795	5,05
Shigematsu et al. 2002 (63)	Japón	abr1997-jul2001	5	102 200	1:20 440	4,89
<b>Total Asia</b>			<b>13</b>	<b>1 787 763</b>	<b>1:137 520</b>	<b>0,73</b>
<b>OCEANÍA</b>						
Wilcken et al. 2009 (51, 52)	Australia	abr1998-mar2002	1	461 500	1:461 500	0,22
Wilson et al. 2007 (74)	Australia	2004-2006	0	270 000	-	-
Wilson et al. 2012 (42)	Nueva Zelanda	dic2006-dic2009	0	185 000	-	-
<b>Total Oceanía</b>			<b>1</b>	<b>916 500</b>	<b>1:916 500</b>	<b>0,11</b>
<b>ORIENTE MEDIO</b>						
Lindner et al. 2007 (56)	Qatar	dic2003-jul2006	0	25 214	-	-
<b>Total Oriente Medio</b>			<b>0</b>	<b>25 214</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>TOTAL MUNDIAL</b>			<b>56</b>	<b>9 970 161</b>	<b>1:178 039</b>	<b>0,56</b>
Fuente: Elaboración propia.						

Los resultados son aproximados, teniendo en cuenta, además, el solapamiento que existe entre los estudios de algunos países. La tasa de detección global mundial es de 1 caso por cada 178 039 nacimientos (0,56 casos por 100 000 recién nacidos).

En Europa fue de 1 caso por cada 151 478 nacimientos (0,66 casos por 100 000 recién nacidos) y varió entre 0,37 casos por 100 000 recién nacidos en el Suroeste de Alemania y 1,29 casos por 100 000 recién nacidos en Austria.

En España se dispone de datos de Galicia, donde se detectaron 1,19 casos por 100 000 recién nacidos, y Murcia, donde no se detectaron casos tras el cribado de 71 595 recién nacidos.

### 5.2.2 Sensibilidad y especificidad de la prueba

Dado que los marcadores y puntos de corte del cribado de la acidemia propiónica son empleados también en el cribado de la acidemia metilmalónica, la información relativa a este apartado está recogida en el punto 4.2.2 de este informe.

### 5.2.3 Tasa de falsos positivos y VPP

La información relativa a este apartado está recogida en el punto 4.2.3 de este informe.

### 5.2.4 Falsos negativos de la prueba

La información relativa a este apartado está recogida en el punto 4.2.4 de este informe.

### 5.2.5 Cribado en dos pasos

La información relativa a este apartado coincide está recogida en el punto 4.2.5 de este informe. Para la PA hay laboratorios que emplean la determinación mediante MS/MS de metilcitríco y otros, la de 3-OH propiónico.

### 5.2.6 Beneficios del cribado de PA

#### Periodo de latencia de la enfermedad

De acuerdo con la información publicada por distintos programas de cribado, 8 de 14 (57%) casos detectados mediante cribado presentaron síntomas antes de su realización o antes de que los resultados estuvieran disponibles (40, 41, 43, 45, 51, 52, 58, 60, 61, 75).

#### Efectos a corto y largo plazo

- De 18 casos de los que se tienen datos del seguimiento, fallecieron cuatro (22%): uno a los 5 años de edad, por enfermedad agravada por su patología a pesar de un tratamiento adecuado (57); los otros

tres fueron diagnosticados en Galicia (40, 41, 75), presentaban clínica en el momento del cribado, precisaron tratamiento de diálisis y murieron a los 4, 9 y 12 meses por una infección aguda.

- De tres casos en los que está reflejado el nivel de desarrollo durante el seguimiento, uno presentaba un retraso moderado a los 5 años (no se incluye un caso con retraso del desarrollo recogido en el estudio de Lund et al. por haberse diagnosticado a los 6 meses a raíz de un episodio de descompensación metabólica, tras un error técnico en el procesamiento de la muestra de cribado neonatal) (43, 48).
- Cuatro casos de PA detectados en Corea del Sur (58) presentaron una evolución relativamente favorable con el tratamiento, aunque con ligero retraso del crecimiento; en dos de ellos se recoge la edad de inicio de la clínica, que fue de 3 días, por lo que se supone que debutaron antes de disponer de los resultados de cribado, ya que en este programa la toma de la muestra se realizaba a las 48-72 horas. Un caso detectado en Alemania (60), que debutó y fue diagnosticado antes de que los resultados del cribado estuvieran disponibles, estaba sintomático a los 14 meses de seguimiento.

## Estudios comparativos

En aquellos estudios en los que se comparó la incidencia de PA en la etapa precibado con la observada tras la puesta en marcha de programas de cribado mediante MS/MS, no se detectó un aumento de la frecuencia de la enfermedad (42, 43, 51, 52). Sin embargo, la frecuencia estimada de una enfermedad puede verse incrementada al implementar programas de cribado. Así, en 139 000 RN cribados en Japón (100 000 mediante MS/MS y 39 000 mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas) se detectaron 8 casos de PA, lo que supone una frecuencia 10 veces mayor a la estimada previamente. Todos los casos permanecían asintomáticos a la edad de 1-3 años: su actividad enzimática residual era mayor a la de los pacientes con un fenotipo grave y el espectro de mutaciones era diferente, con predominio de la mutación p.Y435C (88).

Grünert et al. (93) compararon los resultados de 35 pacientes diagnosticados de PA a partir de la aparición de signos y síntomas clínicos con los de 20 pacientes diagnosticados a través de programas de cribado neonatal y seguidos en 16 centros metabólicos de Alemania, Austria y Suiza entre septiembre de 2007 y marzo de 2008. Entre los diagnosticados a partir de la

clínica, siete lo fueron inmediatamente después del nacimiento por tener un hermano mayor afectado y uno fue diagnosticado a los 5 años de edad por tener un hermano menor con resultado positivo en el cribado neonatal. Entre los casos de PA diagnosticados a partir de la clínica, cinco no realizaron el seguimiento por rechazo de sus familias y en otros cuatro no fue posible. Por el contrario solo la familia de un caso del grupo de cribado neonatal rechazó participar. En el grupo de cribado neonatal, la mediana de edad al diagnóstico era de 6 días (rango: 4-13 días) y en el momento del estudio de 3 años y 9 meses, mientras que en el grupo diagnosticado a partir de la clínica fue, respectivamente, de 12 días (rango: 3 días-8 años) y de 8 años y 10 meses. Sin tener en cuenta a los pacientes diagnosticados por ser hermanos de casos, el cribado neonatal propició un diagnóstico más temprano, estadísticamente significativo. No obstante, en el 73% de los pacientes sintomáticos del grupo diagnosticado a partir de la clínica los síntomas se iniciaron en los primeros 5 días de vida.

Del grupo de cribado neonatal, doce casos presentaban síntomas en el momento en que se obtuvieron los resultados del cribado, en otro paciente se iniciaron ese mismo día y en otros cuatro no se pudo evitar la aparición de clínica a pesar del diagnóstico en fase presintomática. Al comparar los grupos de diagnóstico a partir de la clínica y de cribado neonatal en función de la aparición de los síntomas, fue respectivamente del 32% y del 24% durante los dos primeros días de vida, del 47% y el 45%, durante los 3 primeros días de vida, del 63% y del 64%, durante los 4 primeros días y del 63% y del 70%, durante los 5 primeros días. Solo cuatro de los 55 pacientes participantes en el estudio permanecieron asintomáticos durante su evolución (edad de 6 meses a 6,5 años), de los que dos fueron diagnosticados a partir del cribado neonatal y otros dos por tener un hermano afectado. Solo en tres pacientes la clínica debutó más allá del día 90 (1 de 34 casos del grupo diagnosticado a partir de la clínica y 2 de 19 casos del grupo de cribado neonatal). En cuanto a la clínica de presentación, los síntomas neurológicos graves como somnolencia, apatía, letargia, coma y convulsiones, fueron más frecuentes en el grupo de cribado selectivo, aunque no de forma estadísticamente significativa. El número de descompensaciones metabólicas y admisiones hospitalarias fue similar en ambos grupos, lo que indica que a pesar de que el cribado permite un diagnóstico temprano, no previene la aparición de crisis metabólicas. La frecuencia de descompensaciones fue mayor en el primer año de vida, con una mediana de dos en ambos grupos, y disminuyó en el segundo y tercer año. La frecuencia de descompensaciones metabólicas que precisaron hospitalización fue similar entre los dos grupos durante los primeros años de vida.

Se valoró el coeficiente de inteligencia (CI) en 40 de los 55 pacientes. Diez pacientes (6 del grupo de cribado neonatal y 4 del grupo diagnosticado a partir de la clínica) eran demasiado pequeños para realizar el test (<2,5 años) y cinco casos (2 del grupo de cribado neonatal y 3 del grupo diagnosticado a partir de la clínica) no pudieron realizar el test por retraso cognitivo grave. En 12 de 19 pacientes no se pudo realizar el test más adecuado a su edad. El 76% tenían al menos un retraso mental leve (CI<69). Solo el 9% tenían un CI de 85-114. No hubo diferencias evidentes en el desarrollo cognitivo entre los pacientes de ambos grupos. Sí hubo una correlación lineal negativa estadísticamente significativa entre el número de crisis metabólicas y el CI, pero no del CI con la edad ni con la actividad enzimática residual.

Consideradas en conjunto, las complicaciones clínicas no neurológicas fueron un poco menores en el grupo de cribado neonatal, aunque la edad de los pacientes incluidos no permite establecer conclusiones sobre los efectos a largo plazo. La mortalidad global fue del 8%, con tendencia a ser menor en el grupo de cribado neonatal (0% frente a 12%), pero sin alcanzar la significación estadística.

## Resumen del cribado de acidemia propiónica

- La acidemia propiónica es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva causada por un déficit del enzima propionil-CoA carboxilasa.
- Se estima que la incidencia mundial es de 1:50 000-1:100 000 nacimientos.
- La forma neonatal es la más frecuente y se manifiesta de forma aguda con vómitos, rechazo de la alimentación y somnolencia en los primeros días de vida en un recién nacido previamente sano; sin tratamiento evoluciona a letargia, convulsiones, coma y muerte. La forma tardía presenta retraso del desarrollo, vómitos crónicos, intolerancia proteica, falta de crecimiento, hipotonía y, ocasionalmente, infarto de los ganglios basales y cardiomiopatía; los afectados pueden sufrir descompensaciones agudas con encefalopatía, convulsiones y/o coma en situaciones de estrés catabólico, como infecciones o intervenciones quirúrgicas. Las principales complicaciones de la acidemia propiónica son trastornos neurológicos y cognitivos, pancreatitis y complicaciones cardíacas.
- El diagnóstico se basa en la determinación de ácidos orgánicos en orina mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas y de acilcarnitinas plasmáticas mediante espectrometría de masas en tándem. Para la confirmación diagnóstica se realiza la determinación de la actividad enzimática o el análisis de los genes PCCA y PCCB.
- El tratamiento crónico se basa en la restricción de la ingesta proteica, la administración de carnitina y de fármacos laxantes.
- El cribado neonatal de la enfermedad se realiza mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en muestras de sangre en papel, en la que se detectan concentraciones elevadas de propionilcarnitina (C3). Como ocurre en el cribado de acidemia metilmalónica, la utilización de los cocientes C3/C2, C3/C0, C3/C16, C3/C4, C5/C3 y C3/Met, y de metabolitos adicionales como la glicina, permite reducir la tasa de falsos positivos.
- La sensibilidad fue del 100% en todos los estudios. La especificidad se situó en todos los casos muy próxima al 100%. El VPP se situó por encima del 20% a excepción de un estudio en el que, ante un resultado positivo de la prueba de cribado, se repetía en la misma muestra de sangre en papel. Para disminuir la tasa de falsos positivos se ha desarrollado un cribado en dos pasos que se realiza sobre la misma muestra de sangre en papel en caso de resultado positivo en la prueba inicial de cribado.
- No se ha detectado un aumento de la frecuencia de PA a partir de la puesta en marcha de programas de cribado mediante MS/MS. En un estudio en el que se compararon 35 casos de PA diagnosticados tras la aparición de clínica y 20 casos diagnosticados por cribado neonatal, este último propició un diagnóstico más temprano de la enfermedad, estadísticamente significativo. La edad de aparición de los síntomas fue similar en ambos grupos, al igual que el número de descompensaciones metabólicas y admisiones hospitalarias, lo que indica que a pesar de que el cribado permite un diagnóstico temprano, no previene la aparición de crisis metabólicas. No hubo diferencias en el desarrollo cognitivo entre ambos grupos y sí una correlación lineal negativa estadísticamente significativa entre el número de crisis metabólicas y el coeficiente de inteligencia. Las complicaciones clínicas no neurológicas fueron un poco menores en el grupo de cribado neonatal, aunque la edad de los pacientes incluidos no permite establecer conclusiones sobre los efectos a largo plazo. La mortalidad global fue del 8%, con tendencia a ser menor en el grupo de cribado neonatal (0% frente a 12%), pero sin alcanzar la significación estadística.



# 6 Tirosinemia tipo I

<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Número de Orphanet:</b> ORPHA882</li><li>• <b>Sinónimos:</b> Deficiencia de FAH; Deficiencia de fumarilacetoacetasa; Deficiencia de fumarilacetoacetasa hidrolasa; Déficit de FAH; Déficit de fumarilacetoacetasa; Déficit de fumarilacetoacetasa hidrolasa; Tirosinemia hepatorenal.</li><li>• <b>Prevalencia:</b> &lt;1/1 000 000</li><li>• <b>Herencia:</b> Autosómica recesiva</li><li>• <b>Edad de inicio:</b> Neonatal / Infancia</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>CIE-10:</b> E70.2</li><li>• <b>OMIM:</b> 276700</li><li>• <b>UMLS:</b> -</li><li>• <b>MeSH:</b> -</li><li>• <b>MedDRA:</b> -</li><li>• <b>SNOMED CT:</b> 410056006</li></ul>
--	---

La tirosinemia tipo I (TH1) es una enfermedad autosómica recesiva originada por la deficiencia de fumaril acetoacetato hidrolasa (FAH), enzima implicada en el paso final del catabolismo de la tirosina. Este error congénito del metabolismo provoca la acumulación en plasma, orina y tejidos, de aminoácidos como la tirosina (Tyr), fenilalanina y metionina, y metabolitos tóxicos como el fumarilacetoacetato, maleilacetoacetato y succinilacetona. Este último inhibe el metabolismo de las porfirinas, provocando daños a nivel hepático y renal y crisis neurológicas.

La tirosina es un aminoácido semiesencial, que se obtiene de la hidrólisis de las proteínas de la dieta y de la hidroxilación de la fenilalanina. En condiciones normales, la tirosina se puede utilizar en la síntesis proteica, en la producción de neurotransmisores (catecolaminas), hormonas tiroideas y melanina o bien puede metabolizarse en el citoplasma de los hepatocitos a ácido fumárico y ácido acetoacético transformándose finalmente en energía en el ciclo de Krebs. Cuando existe un déficit de FAH se produce una alteración del metabolismo de la tirosina que provoca la acumulación de ciertos metabolitos tóxicos.

## 6.1 Características de la enfermedad

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

La tirosinemia tipo 1 afecta aproximadamente a 1 de cada 100 000-120 000 recién nacidos vivos, pero debido a la variabilidad en su presentación clínica se estima que menos del 50% de las personas afectadas son diagnosticadas (98-100). Se ha descrito mayor incidencia de la enfermedad en los países escandinavos, especialmente Noruega y Finlandia con 1 caso por cada 60 000

nacimientos y en Quebec con 1:16 000. Destaca la región canadiense de Saguenay-Lac Saint-Jean, con una incidencia de 1 caso por cada 1 846 nacidos vivos (98, 99, 101). En España, se han detectado mediante espectometría de masas en tándem (MS/MS) 5 casos de TH1 para el periodo 2001-2012, mostrando una incidencia de un caso por cada 206 717 recién nacidos (102).

Según los datos disponibles la prevalencia estimada es menor de un caso por 100 000 habitantes, definida como la incidencia al nacer multiplicada por el cociente entre la esperanza de vida del paciente y la de la población general (103). Con respecto a la frecuencia de portador, se estima que en la población general de EE.UU. ésta es de 1:150 a 1:100 que se reduce a 1:66 en Canadá (Quebec) o a 1:16-20 en la región Saguenay-Lac Saint-Jean (98).

### 6.1.2 Bases metabólicas y moleculares de la TH 1

La deficiencia de fumaril acetoacetato hidrolasa (FAH) se produce por una mutación en el gen que codifica la enzima, que ha sido clonado y localizado en el cromosoma 15 (15q23-q25) (104). Este gen tiene aproximadamente 35 Kb de longitud y contiene 14 exones. La proteína FAH es un homodímero de 46,3 KDa que no requiere ningún cofactor para su funcionamiento y que se expresa fundamentalmente en hígado y riñones (105).

Se han descrito más de 45 mutaciones FAH que causan TH1, siendo la c.1062+5G>A (IVS12+5 G>A) las más frecuente, que junto con la c.554-1G>T (IVS6-1 G>T), la c.607-6T>G (IVS7-6 T>G) y la p.Pro261Leu (P261L) representan aproximadamente el 60% de las mutaciones responsables en Estados Unidos. En España se han detectado al menos 9 mutaciones diferentes, siendo la más prevalente la c.554-1G>T (IVS6-1 G>T) (106). En poblaciones aisladas, como la comunidad Judía Asquenazí, la mutación p.Pro261Leu representa el 100%, y la c.1062+5 G>A el 87,9% en la población franco canadiense.

Determinadas mutaciones se han relacionado con la existencia de mosaicismo (presencia de ADN mutado y de ADN normal), habiéndose descrito reversión del alelo mutado a normal en los nódulos regenerativos del hígado de pacientes con TH1, correlacionándose de forma inversa la amplitud de la reversión de la mutación con la gravedad clínica de la enfermedad, es decir, cuanto mayor es la reversión de la mutación menor gravedad clínica presenta la enfermedad (98, 99, 107, 108).

La TH1 se hereda de manera autosómica recesiva, por lo que las poblaciones con mayor consanguinidad son más susceptibles a padecerla, debiéndose heredar las dos copias del gen mutado, una de cada progenitor, para desarrollar la enfermedad. Afecta por igual a hombres y mujeres y cuando ambos progenitores son portadores existe un 25% de probabilidades en cada embarazo de transmitir la enfermedad y un 50% de probabilidades de que el hijo/a sea portador.

La FAH cataliza la etapa final de la degradación de la tirosina que tiene lugar en el citosol de las células hepáticas. El gen alterado produce una enzima inactiva o inestable, que es incapaz de metabolizar la tirosina en ácido fumárico y acetoacético. Como consecuencia, el precursor inmediato de la FAH, la fumarilacetoacetato (FAA), se acumula en los hepatocitos y en las células renales del túbulo proximal, causando estrés oxidativo y daño a nivel del ADN que conduce a la muerte celular y a la disfunción de la expresión genética que altera ciertos procesos metabólicos (como la síntesis proteica o la gluconeogénesis). La FAA inhibe las etapas previas de la degradación de la tirosina y por descarboxilación se convierte en succinilacetona (SUAC), metabolito que interfiere en la actividad del enzima p-hidroxifenilpirúvico dioxigenasa (p-HPPD). Como consecuencia, se produce un aumento de los niveles plasmáticos de Tyr. Fuera del hígado y riñones, la acumulación de SUAC inhibe la enzima porfobilinógeno sintasa (PBG-S) conocida como  $\delta$ -aminolevulínico deshidratasa (D-ALA), por lo que se reduce su actividad y la síntesis hemo (que afecta al metabolismo de las porfirinas). Se incrementa la concentración plasmática y urinaria del ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) que induce crisis neurológicas agudas.

La TH1 se caracteriza por un aumento de la concentración plasmática de tirosina, fenilalanina y metionina, aumento de la concentración urinaria de los metabolitos de la tirosina (ácidos 4-hidroxifenilderivados) y 5-ALA, y niveles elevados de succinilacetona en plasma y orina, patognomónicos de la enfermedad.

### 6.1.3 Historia natural y características de la enfermedad

En función de la gravedad de la enfermedad y de la edad en el momento del diagnóstico se distinguen dos formas clínicas de TH1 (101, 107, 109):

- Forma aguda: se caracteriza por un rápido deterioro de las funciones hepáticas y renales, que con mayor frecuencia aparece en las primeras semanas de vida. Se manifiesta con retraso en el desarrollo,

diarrea, vómitos, ictericia, hepatomegalia, olor característico a col-repollo, ascitis, mayor tendencia al sangrado (especialmente epistaxis) o a hematomas, cansancio, irritabilidad, letargia, disnea y enfermedad hepática progresiva que, sin tratamiento, conduce a la muerte por insuficiencia hepática en el primer año de vida.

- Forma crónica: aparece generalmente a partir de los 6 meses de edad, es similar, pero con características más leves de enfermedad hepática y disfunción tubular renal (síndrome renal de Fanconi) con raquitismo hipofosfatémico, cirrosis y evolución hacia carcinoma hepatocelular. La mortalidad en este caso se produce durante los primeros 10 años de vida.

De todas formas, los pacientes que debutan como forma aguda en los primeros años de vida pueden seguir un curso crónico después y viceversa.

En ambas formas se pueden presentar crisis neurológicas graves que incluyen parestesias dolorosas, hipertensión, taquicardia, ileo paralítico, debilidad muscular y parálisis progresiva. Además la acumulación de succinilacetona puede producir porfiria aguda intermitente ya que inhibe la biosíntesis del grupo hemo.

La tirosinemia neonatal transitoria (elevación transitoria de los niveles de Tyr) se presenta aproximadamente en el 10% de los recién nacidos aunque ésta generalmente desaparece de manera espontánea, tras la lactancia o mediante el control de la ingesta proteica, sin presentar ningún tipo de secuelas. Cursa con letargia, dificultad para la deglución, disfunción motora, ictericia prolongada y aumento de los niveles de galactosa, fenilalanina, histidina y colesterol. La alteración no es genética por lo que no se considera un error congénito del metabolismo, sino que parece debida a la combinación de un déficit de vitamina C, la inmadurez de la enzima hepática 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (4-HPD) y a la elevada ingesta de proteínas (99, 108, 110).

La edad de presentación de la TH1 es variable, estando relacionada con la gravedad de la enfermedad. Los pacientes se pueden clasificar como de presentación muy temprana (<2 meses) que es la forma más común y grave, de presentación temprana (2-6 meses) y de presentación tardía (>6 meses-1 año) (111, 112).

Como se comentó anteriormente, los principales órganos afectados por la TH1 son el hígado, los riñones y el sistema nervioso periférico (98, 105, 111-113):

- Manifestaciones hepáticas

La crisis aguda se manifiesta con hemorragia gastrointestinal, ascitis, edema secundario a hipoalbuminemia, ictericia y hepatomegalia. También se encuentra disminución de los factores de la coagulación (II, VII, IX, XI y XII), un aumento de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina que no se corrigen con suplementos de vitamina K, aumento de transaminasas y de  $\alpha$ -fetoproteína. La forma crónica se caracteriza por la aparición de cirrosis y un riesgo muy elevado de carcinoma hepatocelular.

- Manifestaciones renales

La manifestación renal más grave es el síndrome de Fanconi, con acidosis tubular renal, aminoaciduria e hipofosfatemia debido a la pérdida de fosfatos, si bien en todos los casos existe afectación renal variable, desde una leve disfunción tubular hasta una insuficiencia. La pérdida de fosfatos que da lugar a raquitismo hipofosfatémico es la tubulopatía más frecuente. También puede existir acidosis tubular proximal e hiperaminoaciduria generalizada.

- Crisis neurológicas

Las manifestaciones neurológicas graves son comunes en los pacientes con tirosinemia tipo I no controlada y contribuye a la morbimortalidad. Las crisis neurológicas son episodios agudos de neuropatía periférica de 1 a 7 días de duración que cursan con irritabilidad, dolor importante fundamentalmente en las extremidades inferiores, hipertonía con hiperextensión de tronco y cuello, ileo paralítico, vómitos y debilidad muscular. Las crisis más graves pueden cursar con parálisis e insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica. También se puede producir hipertensión arterial, taquicardia y parálisis muscular.

#### 6.1.4 Mortalidad y morbilidad

La TH1 es una enfermedad potencialmente letal si no se diagnostica y trata adecuadamente con una supervivencia menor de 12 meses de vida para la forma aguda de la enfermedad. En los pacientes crónicos no tratados, la mortalidad generalmente se produce antes de los 10 años de edad a causa de la insuficiencia hepática, las hemorragias recurrentes y las crisis neurológicas (98, 105, 107, 108). Otra causa de muerte es el carcinoma

hepatocelular, ya que en los supervivientes aparece en el 37% de los mayores de 2 años de edad.

El pronóstico de la enfermedad ha ido variando a lo largo del tiempo en función del tratamiento utilizado. En este sentido, la supervivencia al año de un paciente diagnosticado con menos de 2 meses de edad y tratado únicamente con una dieta proteica restringida es del 38% que se incrementa hasta el 98% cuando los síntomas se inician a partir de los 6 meses de edad. El tratamiento farmacológico mejora considerablemente su pronóstico, especialmente si se inicia antes de la edad de 1 mes, y aproximadamente el 10% de los pacientes pueden llegar a desarrollar enfermedad hepática progresiva por no responder al mismo (112). Con la combinación de tratamientos, se reduce la mortalidad a menos del 15% (108), y se obtiene una supervivencia superior al 90%, con la que además se consigue un crecimiento normal, una mejora de la función hepática, la prevención de la cirrosis, la corrección de la acidosis tubular renal y la mejora del raquitismo secundario (98, 113, 114).

#### 6.1.5 Diagnóstico

El diagnóstico de los pacientes con TH1 se realiza mediante el estudio de los niveles de tirosina (Tyr) y succinilacetona (SUAC) mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) y cromatografía de gases/espectrometría de masas (GC-MS) (101, 105). En el perfil de aminoácidos en plasma destacan elevaciones de Tyr y Met y en orina, la elevada excreción del ácido  $\delta$ -aminolevulínico ( $\delta$ -ALA). En el perfil de ácidos orgánicos destaca la succinilacetona (SUAC), patognomónica de la enfermedad. Otros parámetros bioquímicos menos específicos alterados son la  $\alpha$ -fetoproteína, las aminotransferasas y los factores de coagulación (tiempo de trombina y parcial de tromboplastina) (tabla 10). También puede presentarse hipoglucemia, hipofosfatemia, hiperfosfaturia, glucosuria, aminoaciduria, acidosis metabólica y aumento de la excreción urinaria de los ácidos 4 hidroxifenilderivados.

**Tabla 10. TH1: Criterios diagnósticos.**

Tirosinemia Tipo 1	Criterio diagnóstico	
<b>Test principal</b>	Análisis aminoácidos en plasma  Análisis ácidos orgánicos plasma/orina*	Tyr elevada o normal Met generalmente elevada Phe generalmente elevada Succinilacetona presente
<b>Test adicional</b>	$\alpha$ -fetoproteína sérica  $\delta$ -ALAD urinaria/sérica $\delta$ -ALAD en eritrocitos Análisis enzimático en fibroblastos o biopsia hepática Análisis de mutaciones en el gen FAH en sangre total, fibroblastos o hígado	Elevación >1000 IU/mL (muy elevada) (a partir de 1 mes de edad) Elevada/baja Normal Actividad FAH deficiente (<5% del valor control)  Mutación identificada
<p>Fuente: modificado de US Newborn Screening System Guidelines II (109).  *GC/MS: niveles urinarios de succinilacetona por cromatografía de gases/espectrometría de masas. Requiere seguimiento de iones específicos o técnicas de dilución isotópica.  <math>\delta</math>-ALAD: ácido <math>\delta</math>-aminolevulínico deshidratasa.</p>		

Para el diagnóstico de confirmación se realiza la determinación de los niveles de SUAC en plasma mediante MS/MS y en orina mediante GC-MS; la determinación de la actividad PBG-S o  $\delta$ -ALAD en sangre heparinizada o eritrocitos, que está disminuida a menos del 10% del valor control; la demostración del defecto de la actividad enzimática de FAH (<5% del valor control) y el genotipado en sangre total, linfocitos, fibroblastos de piel cultivados y biopsia hepática (98, 101, 105).

También es posible el diagnóstico prenatal de la TH1 mediante la detección de la SUAC en líquido amniótico, por estudio enzimático en vellosidades coriónicas, por análisis de mutaciones en vellosidad corial o amniocitos si las mutaciones familiares están identificadas o mediante la medida de la FAH en las células del líquido amniótico (100, 112).

La hipertirocinemia puede ser secundaria a enfermedades hereditarias o adquiridas, siendo las causas más frecuentes las hepatopatías y la tirocinemia neonatal benigna transitoria. En la práctica el problema diagnóstico surge ante una hipertirocinemia asociada a una disfunción hepática de causa desconocida, ya que en la cirrosis y en el fallo hepático agudo pueden estar elevados los niveles plasmáticos de tirosina (Tyr) y metionina (Met). Un paciente con fallo hepatocelular asociado a una disfunción tubular renal sugiere una TH1 pero es preciso descartar otras causas como la galactosemia, la intolerancia hereditaria de la fructosa, la glucogenosis tipo I, algunas acidosis lácticas o la enfermedad de Wilson entre otras (98, 111).

## 6.1.6 Cribado de la enfermedad

El cribado de la enfermedad se realiza con espectrometría de masas en tándem (MS/MS), método con el que se cuantifica el nivel de tirosina en sangre (101). Se ha demostrado que únicamente la cuantificación de la Tyr por MS/MS como marcador para la TH1 tiene escaso valor debido al elevado número de falsos positivos, ya que no discrimina de forma efectiva los recién nacidos afectados de los sanos (115).

La mayoría de los estudios de cribado incluidos en esta revisión han utilizado como marcador primario la concentración plasmática de Tyr, con umbrales muy variables que oscilan desde 140  $\mu\text{mol/l}$  hasta 500-900  $\mu\text{mol/l}$ , que se cuantifican en la muestra de sangre seca impregnada en papel mediante MS/MS, y acompañado en ocasiones de SUAC con umbrales que van desde su presencia hasta 5  $\mu\text{mol/l}$  (Tabla 11).

**Tabla 11. TH1: Edad de cribado y puntos de corte mediante MS/MS.**

Estudio	Periodo estudio	Edad de cribado	Puntos de corte ( $\mu\text{mol/l}$ )
Programa gallego de cribado de metabolopatías 2012 (40, 41)	2000-2012	Hasta Dic 2002: 5 <sup>ª</sup> -8 <sup>ª</sup> día Dic 2002-2012: 3 <sup>ª</sup> día/48h tras la ingesta proteica	Tyr 175 SUAC <sup>a</sup> (two-tier assay)
Lund et al 2012 (43)	2009-2011	2 <sup>ª</sup> -3 <sup>ª</sup> día	Al inicio: --- Al final (2011): SUAC >2,1
Lindner et al 2011 (45)	1999-2009	<2002: 3 <sup>ª</sup> -5 <sup>ª</sup> día ≥2002: 36-72h	Tyr >200 SUAC +
Morrissey et al 2011 (116)	2008-2009	---	SUAC >5 Tyr >414
Kasper et al 2010 (50)	2002-2009	36-72h	Tyr 5-ALAD (two-tier assay)
Loukas et al 2010 (49)	2007-2009	72h	Tyr >140 Tyr/Phe >3,00 SUAC (two-tier assay)
Niu et al 2010 (48)	2000-2009	48h o 24h tras la 1 <sup>ª</sup> ingesta	Tyr 250/500 (Borderline/Positivo)
Vilarinho et al 2010 (47)	2005-2008	3 <sup>ª</sup> -6 <sup>ª</sup> día	Tyr >250 SUAC + (two-tier assay)
Wilcken et al 2009 (51, 52)	1998-2002	48-72h	Tyr 500
La Marca et al 2008 (37)	2002-2004	48-72h	Al inicio: Tyr 200 (plasma) Al final: SUAC >2 (primario) Tyr >250 (secundario)

Estudio	Periodo estudio	Edad de cribado	Puntos de corte (µmol/l)
Abdel-Hamid et al 2007 (117)	2004-2006	---	Tyr 330
Matern et al 2007 (80)	2005-2007	---	Tyr >150 SUAC >5 (two-tier assay)
Frazier et al 2006 (57)	1997-2005	>24h	Tyr 500/900 (Borderline/Positivo)
Yoon et al 2005 (58)	2001-2004	48-72h	Tyr >358
Comeau et al 2004 (59)	1999-2003	Peso ≥2500 g	Tyr >442
Schulze et al 2003 (60)	1998-2001	3 <sup>o</sup> -7 <sup>o</sup> día	Tyr >200 SUAC <sup>a,b</sup>

Fuente: elaboración propia.

+: positivo; 5-ALAD: actividad ácido 5-aminolevulinico deshidratasa; SUAC: succinilacetona; Tyr: tirosina.

a: a partir del 2008 introducen la determinación de la SUAC.

b: medida indirecta de la SUAC a través de la cuantificación de la inhibición de la actividad enzimática de 5-ALAD.

Como ya se ha comentado, la SUAC es un marcador patognomónico de la enfermedad y su cuantificación en plasma u orina se utiliza para confirmar el diagnóstico (99, 110, 118). La inclusión de este marcador permite reducir o evitar los resultados falsos negativos e incrementar el punto de corte para la Tyr por lo que la prueba de cribado gana en especificidad (36, 119). Algunos programas de cribado integran la SUAC como marcador principal, pudiendo cuantificar simultáneamente mediante MS/MS aminoácidos, acilcarnitinas y SUAC (120-124). Otros programas utilizan la SUAC en un cribado en dos pasos, midiendo los niveles de SUAC, sobre la misma muestra, únicamente en aquellas con resultado positivo para la Tyr, para así reducir la tasa de falsos positivos (118, 125). Estos métodos han demostrado ser 100% sensibles y específicos, lo que conduce a un valor predictivo positivo del 100% (117, 120, 124, 125). El programa gallego de cribado iniciado en el año 2000 introdujo la cuantificación del nivel de SUAC a partir del 2008 (40). Por último, dos estudios determinaron la actividad enzimática del ácido 5-aminolevulinico como medida indirecta de la SUAC (50, 60). En la tabla 11 se resumen las edades de la toma de muestra y los puntos de corte utilizados en los estudios incluidos en esta revisión.

Según el Informe sobre prácticas de cribado neonatal de enfermedades raras implementadas en los Estados Miembros de la Unión Europea, de enero de 2012, el cribado neonatal de tirosinemia tipo I se realiza en Austria, Bélgica (región francesa), Dinamarca, Hungría, regiones de Italia, Países Bajos, Portugal, España e Islandia (64).

En España, el cribado de TH1 se realiza en 11 comunidades o ciudades autónomas: Andalucía, Aragón, Cantabria, Cataluña, Extremadura, Galicia, La Rioja, Madrid, Murcia Ceuta y Melilla (información facilitada por

la Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad).

### 6.1.7 Tratamiento

Se debe iniciar lo antes posible tras el diagnóstico, para aumentar la supervivencia global y evitar complicaciones. El tratamiento no es curativo y es para toda la vida y se basa en una dieta baja en proteínas (tirosina y fenilalanina) para mantener los niveles plasmáticos de Tyr y Phe normales y los de succinilacetona (plasmáticos y urinarios) por debajo de los niveles detectables, en combinación con la administración de nitisinona (NTBC u Orfadin®), que obtuvo la autorización para su comercialización en el mercado europeo en 2005 como fármaco huérfano para el tratamiento de la tirosinemia hereditaria tipo I (118).

#### Tratamiento dietético

Su objetivo es mantener los niveles plasmáticos de Tyr por debajo de 400  $\mu\text{mol/l}$  y de Phe entre 35-120  $\mu\text{mol/l}$  mediante la disminución en su aporte (106). Existen unos requerimientos mínimos que deben individualizarse para cada paciente, aceptándose como necesario un aporte de 40-80 mgr/Kg/día para la Tyr y de 100 mgr/Kg/día para la Phe y evitar así un fallo en el crecimiento, anorexia, letargia o hipotonía.

Una vez establecido el diagnóstico de la TH1 en un recién nacido o lactante, se debe retirar de la dieta el aporte de Tyr y Phe durante 24-48 horas, administrando una fórmula especial con proteínas hidrolizadas exentas de estos aminoácidos, que asegure el aporte adecuado de calorías, grasas e hidratos de carbono. Pasadas las primeras 24-48 horas, se reintroducen cantidades mínimas de Tyr y Phe necesarias para un normal crecimiento en forma de leche materna o de fórmulas de inicio.

Sin embargo, la restricción dietética por sí misma no frena la producción de succinilacetona, no evita la progresión de la enfermedad hepática o renal ni reduce el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular o alteraciones neurológicas.

#### Tratamiento farmacológico

El NTBC (2-(2-Nitro-4-trifluoro-metilbenzoil)-1,3-ciclohexanediona) es una tricetona con actividad herbicida que inhibe de forma competitiva la

enzima 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (4-HPPD), enzima que actúa en la segunda etapa de la degradación de la Tyr, por lo que previene la acumulación de fumarilacetoacetato (FAA) y su conversión en succinilacetona (98, 101) evitando así el daño hepático, renal y cerebral, especialmente en las etapas tempranas de la enfermedad. Su administración se debe iniciar lo antes posible tras la confirmación del diagnóstico, siendo la dosis inicial recomendada de 1 mg/Kg/día cada 12 horas, aunque ésta se modifica en función de la respuesta individual de cada paciente y de los niveles plasmáticos. El NTBC normaliza el metabolismo de la porfirina, la actividad de la PBG sintasa eritrocítica y la 5-ALA en orina, reduce la excreción urinaria de succinilacetona, aumenta la concentración plasmática de tirosina y la excreción urinaria de ácidos fenólicos. Durante su administración se debe mantener la dieta restringida en Tyr y Phe ya que el NTBC incrementa los niveles plasmáticos de Tyr (98), y su concentración sérica se debe situar entre 30-60  $\mu\text{mol/l}$  (106). Como efectos secundarios más frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) se incluyen: trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, conjuntivitis, fotofobia, opacidad corneal, queratitis y dolor ocular, y entre los menos frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ): blefaritis, leucocitosis, prurito, dermatitis exfoliativa y exantema eritematoso (111, 119). Las lesiones corneales (erosiones, opacidad de la córnea) que se manifiestan con picor y fotofobia, se observan en el 5% de los pacientes, aunque en algunos casos desaparecen de manera espontánea y en otros reduciendo la dosis de NTBC y mejorando el control de los niveles plasmáticos de Tyr.

### Trasplante hepático

Antes de la posibilidad del tratamiento farmacológico, el único tratamiento definitivo para la TH1 era el trasplante hepático que se indicaba en prácticamente todos los pacientes que presentaban la forma aguda de la enfermedad (98). Actualmente, el trasplante se reserva como alternativa a los pacientes críticamente enfermos, en los que ha fracasado el tratamiento farmacológico y en los que presentan carcinoma hepatocelular (120). De hecho, desde la introducción en la práctica clínica del NTBC la necesidad de trasplante hepático en pacientes con TH1 ha disminuido del 35% al 12% (121). El trasplante además de evitar el desarrollo del carcinoma, permite una dieta normal, corrige las alteraciones metabólicas y normaliza la función hepática. Tras el trasplante se valorará la administración de pequeñas dosis de NTBC ( $< 0,2$  mg/Kg) en función de la presencia de succinilacetona y de la disfunción tubular/glomerular (107, 112, 113).

## 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 puede ver la tasa de detección de la tirosinemia tipo I al nacimiento, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los diferentes programas y estudios piloto de cribado incluidos en esta revisión, y expresada como el número de neonatos a los que se necesita realizar la prueba para detectar un caso de enfermedad. Los resultados son aproximados, teniendo en cuenta, además, el posible solapamiento que existe entre los estudios de algunos países. La tasa de detección global mundial es de 1 caso por cada 249 016 (0,40 casos por 100 000 nacimientos).

La tasa de detección global en Europa es 1,4 veces mayor que la mundial aunque con grandes variaciones en los estudios que van desde 1:79 061 (47) hasta 1: 542 097 (45). Esta gran disparidad es mucho más notable en Oceanía y Oriente Medio donde las tasas de detección fueron 1:120 667 y 1:1 158, respectivamente. En América y Asia los resultados fueron aproximadamente 2,7 veces inferiores a los de la población mundial.

En seis estudios no se detectó ningún verdadero positivo (48, 49, 57, 59, 73, 80).

En lo que se refiere a España, en el programa de cribado realizado en Galicia se registraron 2 VP y 1 FN, todos ellos anteriores a la introducción en el 2008 de la cuantificación del nivel de SUAC, mostrando una tasa de 1,10 casos por 100 000 nacimientos.

**Tabla 12. TH1: Número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento.**

Estudio	Lugar	Periodo estudio	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN
<b>EUROPA</b>						
Programa gallego de cribado de metabolopatías 2012 (40, 41)	España (Galicia)	2000-2012	3	272 283	1:90 761	1,10
Lund et al 2012 (43)	Dinamarca, Islas Feroe, Groenlandia	2009-2011	1	140 565	1:140 565	0,71

Estudio	Lugar	Periodo estudio	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN
Lindner et al 2011 (45)	Alemania (3 estados) <sup>a</sup>	1999-2009	2	1 084 195	1:542 097	0,18
Kasper et al 2010 (50)	Austria	2002-2009	5	622 489	1:124 498	0,80
Loukas et al 2010 (49)	Grecia	2007-2009	0	45 000	---	---
Vilarinho et al 2010 (47)	Portugal	2005-2008	4	316 243	1:79 061	1,26
La Marca et al 2008 (37)	Italia (Toscana)	2002-2008	0	160 000	---	---
Schulze et al 2003 (60)	Alemania (Baden-Württemberg)	1998-2001	1	250 000	1:250 000	0,4
<b>Total Europa</b>			<b>16</b>	<b>2 890 775</b>	<b>1:180 673</b>	<b>0,55</b>
<b>AMÉRICA</b>						
Morrissey et al 2011 (116)	Estados Unidos (Nueva York)	2008-2009	2	500 000 <sup>b</sup>	1:250 000	0,4
Blake et al 2009 (73)	Estados Unidos (Washington)	2008	0	70 000	---	---
Matern et al 2007 (80)	Estados Unidos (Minnesota)	2005-2007	0	217 942	---	---
Frazier et al 2006 (57)	Estados Unidos (Carolina Norte)	1997-2005	1	944 078	1:944 078	0,10
Comeau et al 2004 (59)	Estados Unidos (Nueva Inglaterra)	1999-2003	0	318 535	---	---
<b>Total América</b>			<b>3</b>	<b>2 050 555</b>	<b>1:683 518</b>	<b>0,14</b>
<b>ASIA</b>						
Niu et al 2010 (48)	Taiwán	2000-2009	0	592 717	---	---
Yoon et al 2005 (58)	Corea del Sur	2001-2004	1	79 179	1:79 179	1,26
<b>Total Asia</b>			<b>1</b>	<b>671 896</b>	<b>1:671 896</b>	<b>0,15</b>
<b>OCEANIA</b>						
Wilcken et al 2009 (51, 52)	Australia	1998-2002	3	362 000	1:120 667	0,83
<b>Total Oceania</b>			<b>3</b>	<b>362 000</b>	<b>1:120 667</b>	<b>0,83</b>
<b>ORIENTE MEDIO</b>						
Abdel-Hamid et al 2007 (117)	Kuwait	2004-2006	1	1 158	1:1 158	86,4
<b>Total Oriente Medio</b>			<b>1</b>	<b>1 158</b>	<b>1:1 158</b>	<b>86,4</b>
<b>TOTAL MUNDIAL</b>			<b>24</b>	<b>5 976 384</b>	<b>1:249 016</b>	<b>0,40</b>
Fuente: elaboración propia						
a: Baden-Württemberg, Rhineland-Palatinate, North Rhine-Westphalia.						
b: los autores se refieren a muestras. En este trabajo se ha asimilado muestra a población cribada.						

## 6.2.2 Sensibilidad y especificidad de la prueba

En la tabla 13 se muestran los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN obtenidos en aquellos programas y estudios de cribado de tirosinemia tipo I que aportan los datos necesarios. Como se puede observar, la sensibilidad y el VPN fue del 100%, excepto en dos estudios (40, 52), debido a la detección de falsos negativos. La especificidad fue superior al 97% llegando a alcanzar el 100% en algunos casos y el VPP fue muy variable, desde 0,04% hasta 100%.

**Tabla 13. TH1: Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de programas de cribado.**

Estudio	Población cribada	Metabolito cribado	Sens.	Esp.	VPP	VPN
Programa gallego 2012 (40, 41)	272 283	Tyr SUAC <sup>a</sup>	66,7	100	100	99,9
Lund et al 2012 (43)	140 565	SUAC	100	100	100	100
Lindner et al 2011 (45)	1 084 195	Tyr SUAC	100	100	100	100
Morrissey et al 2011 (116)	500 000	SUAC Tyr	100	99,99	40	100
Niu et al 2010 (48)	592 717	Tyr	---	99,98	---	100
Vilarinho et al 2010 (47)	316 243	Tyr SUAC <sup>b</sup>	100	97	0,04	100
Wilcken et al 2009 (51, 52)	362 000	Tyr	66,7	99,96	1,3	99,99
Matern et al 2007 (80)	217 942	Tyr SUAC <sup>b</sup>	---	97	---	100
Frazier et al 2006 (57)	239 415 <sup>c</sup>	Tyr	---	99,98	---	99,99
Comeau et al 2004 (59)	318 535	Tyr	---	99,96	---	100
Schulze et al 2003 (60)	250 000	Tyr SUAC <sup>d</sup>	100	99,98	1,92	100

Fuente de datos: elaboración propia.

Esp.: Especificidad; Sens.: Sensibilidad; VPN: Valor Predictivo Negativo; VPP: Valor Predictivo Positivo; 5-ALAD: actividad ácido 5-aminolevulínico deshidratasa; SUAC: succinilacetona; Tyr: tirosina.

a: a partir del 2008 introducen la determinación de la SUAC.

b: la cuantificación de SUAC o 5-ALAD se realizó como prueba de cribado en dos pasos (*two-tier assay*).

c: periodo 2003-2004.

d: medida indirecta de la SUAC a través de la cuantificación de la inhibición de la actividad enzimática de 5-ALAD.

Un informe elaborado en 2005 por el Consejo de Salud de los Países Bajos indica que la especificidad del cribado neonatal por espectrometría de masas en tándem para la tirosinemia tipo I es del 99,98% (122) acorde a la encontrada en esta revisión.

A pesar de la existencia de un tratamiento eficaz, algunos programas de cribado han eliminado la detección de TH1 de su panel por no considerar a la Tyr un marcador específico (57, 120), ya que se producen un elevado número de falsos positivos, no discrimina entre los diferentes tipos de tirosinemias ni tampoco detecta recién nacidos afectados que en los primeros días de vida presentan niveles de tirosina relativamente bajos (falsos negativos). Niveles elevados de Tyr pueden encontrarse en otras condiciones fisiológicas, como la tirosinemia neonatal benigna transitoria, o patológicas, como otras alteraciones metabólicas, por lo que carece de especificidad y también de sensibilidad, ya que sus niveles pueden ser normales en recién nacidos afectados (99, 110). Además, diversas publicaciones han detectado casos de TH1 con valores de Tyr iguales o inferiores a los de la población general (120  $\mu\text{mol/L}$  o incluso 50  $\mu\text{mol/L}$ ) lo que confirma su baja sensibilidad (56, 116, 117).

Por estas razones, diferentes programas han optado por la determinación de los niveles de SUAC ya que es más específica de la enfermedad. En un informe canadiense, se indica que al utilizar únicamente los valores de Tyr para la detección de la TH1 la sensibilidad de la prueba es del 50%, pero ésta se duplica al utilizar la SUAC como prueba de cribado en dos pasos (123). En el programa de cribado de Nueva Inglaterra (EE.UU.) (61) se utilizaba desde 1999 la Tyr como marcador de la TH1, siendo conscientes de que la tirosinemia transitoria representaba un gran problema para la detección y diferenciación de los casos, ya que las elevadas concentraciones de Tyr podían persistir hasta 7 semanas. Este programa desarrolló a partir de 2008 un método alternativo utilizando la SUAC como marcador principal. Tras evaluar más de 500 000 RN, detectaron 5 casos con niveles de SUAC por encima del umbral (4 $\mu\text{mol/L}$ ). Confirmaron 3 casos, no estando disponible la información de seguimiento de los dos restantes. Con este protocolo el VPP alcanzado fue del 60% (124).

En esta revisión se han obtenido resultados concordantes (tabla 13), en la que se puede observar que al utilizar como marcador primario la cuantificación de la Tyr, la sensibilidad de la prueba es del 66,7% que aumenta hasta el 100% al utilizar la concentración de SUAC ya sea como prueba inicial de cribado o en un cribado en dos pasos. La posibilidad de detectar un incremento de la concentración de la SUAC en los pacientes afectados mejora de forma significativa la especificidad del cribado de TH1, habiéndose publicado diferentes métodos para su determinación en la muestra de sangre seca impregnada en papel (125).

## 6.2.3 Tasa de falsos positivos y VPP

En la tabla 14 se puede observar el número absoluto y porcentaje de falsos positivos en los diferentes programas de cribado.

**Tabla 14. TH1: Número absoluto y porcentaje de falsos positivos**

Estudio	Población cribada	Metabolito cribado	VP	FP	%FP	VPP
Programa gallego 2012 (40, 41)	272 283	Tyr SUAC <sup>a</sup>	2	0	0	100
Lund et al 2012 (43)	140 565	SUAC	1	0	0	100
Lindner et al 2011 (45)	1 084 195	Tyr SUAC	2	0	0	100
Morrissey et al 2011 (116)	500 000 <sup>b</sup>	SUAC Tyr	2	3	0,0006	40
Kasper et al 2010 (50)	622 489	Tyr 5-ALAD <sup>c</sup>	5	---	---	---
Niu et al 2010 (48)	592 717	Tyr	0	97	0,0164	---
Vllarinho et al 2010 (47)	316 243	Tyr SUAC <sup>c</sup>	4	9487 <sup>d</sup>	2,99	0,04
Wilcken et al 2009 (51, 52)	362 000	Tyr	2	148	0,04	1,3
Matern et al 2007 (80)	217 942	Tyr SUAC <sup>c</sup>	0	6 479 <sup>e</sup>	2,97	---
Frazier et al 2006 (57)	239 415 <sup>f</sup>	Tyr	0	27	0,01	---
Comeau et al 2004 (59)	318 535	Tyr	0	120	0,04	---
Schulze et al 2003 (60)	250 000	Tyr SUAC <sup>g</sup>	1	51	0,02	1,92
<b>Total</b>	<b>4 916 384</b>		<b>19</b>	<b>16 412</b>	<b>0,33</b>	<b>0,12</b>

Fuente: elaboración propia.

%FP: Porcentaje de Falsos Positivos; FP: Falsos Positivos; VP: Verdaderos Positivos; VPP: Valor Predictivo Positivo; 5-ALAD: actividad ácido 5-aminolevulinico deshidratasa; SUAC: succinilacetona; Tyr: tirosina.

a: a partir del 2008 introducen la determinación de la SUAC.

b: los autores se refieren a muestras. En este trabajo se ha asimilado muestra a población cribada.

c: la cuantificación de SUAC o 5-ALAD se realizó en una prueba de cribado en dos pasos (*two-tier assay*).

d: los autores indican que aproximadamente el 3% de RN obtienen valores de Tyr por encima del umbral de corte que precisan el análisis de SUAC como test de segunda línea. En este trabajo se ha considerado el valor del 3% como número total de FP.

e: número de muestras que superan el umbral establecido para la tyr sobre las que se realiza la medición de la SUAC en un cribado en dos pasos (2,97%).

f: período 2003-2004.

g: medida indirecta de la SUAC a través de la cuantificación de la inhibición de la actividad enzimática de 5-ALAD.

La detección de la TH1 utilizando como único marcador la Tyr da lugar a una importante tasa de falsos positivos, ya que la elevación de los niveles de Tyr puede no ser significativa en la etapa neonatal. En esta revisión se ha encontrado que la tasa global de FP del programa de cribado fue del 0,33%,

ligeramente superior que el 0,3% considerado por Rinaldo (126), lo que supondría la revisión de 1 298 casos. Este resultado global está influido por los estudios de Vilarinho (47) y Matern (80) debido al elevado número de FP de la Tyr, que casi alcanzan el 3% cada uno de ellos respectivamente, ya que en el resto de los estudios el %FP alcanzado es muy inferior al 0,3%.

En el estudio de Niu (48) se utilizaron los niveles de Tyr con dos umbrales de detección. Uno positivo (500  $\mu\text{M}$ ) con el que, si el resultado del test era igual o superior, se refería al paciente a un centro especializado para realizar pruebas diagnósticas de confirmación (SUAC en orina). Si el resultado obtenido estaba por encima del umbral *borderline* pero por debajo del positivo (>250 y <500  $\mu\text{M}$ ), se repetía la muestra de sangre. A un total de 1 601 recién nacidos se les repitió la muestra y 97 fueron referidos al centro de confirmación diagnóstica. Ningún caso fue confirmado. Por otra parte, en el estudio de Frazier et al (57) también se utilizó un umbral *borderline* y un umbral positivo (500/900  $\mu\text{mol/L}$ ) para la Tyr, de manera que cuando la muestra estaba por encima del umbral *borderline* se repetía el test a partir de la misma muestra de sangre y si este segundo resultado volvía a ser positivo se realizaban pruebas de confirmación (SUAC urinaria). En el caso de la tirosinemia, 216 pacientes obtuvieron un resultado superior al *borderline*, de los que 9 también dieron positivo en el segundo test. En el caso del umbral positivo, 18 pacientes fueron positivos. Ningún caso fue confirmado con las pruebas diagnósticas.

En esta patología es difícil garantizar una adecuada precisión del cribado si no se dispone de una prueba específica para la SUAC, metabolito patognomónico de la enfermedad. Por eso algunos programas han introducido la medida de la SUAC como prueba de cribado en dos pasos (*two-tier assay*), con el objetivo de reducir los falsos positivos, o incluso la utilizan como marcador primario en las regiones de alta prevalencia (126, 127), ya que ha mostrado una sensibilidad y una especificidad próxima al 100% (122, 123). Por otra parte, un informe canadiense indica un aumento del VPP al utilizar los valores de la SUAC ( $\text{VPP}_{\text{Tyr}}: 0,06\%$  vs  $\text{VPP}_{\text{SUAC}}: 100\%$ ) (123). Sin embargo, para el conjunto de estudios incluidos, el importante número de falsos positivos obtenidos, hacen que el VPP global de la prueba sea muy bajo. Diversos programas de cribado han desarrollado métodos de MS/MS en la que integran la SUAC como marcador principal, y que permiten, con una única extracción e inyección en tándem masas, analizar aminoácidos, acilcarnitinas y SUAC (125, 128-130). Estos métodos han demostrado ser 100% sensibles y específicos, lo que conduce a un valor predictivo positivo del 100% (123, 128, 131, 132).

Matern et al (80) al implementar la determinación de la SUAC como prueba de cribado en dos pasos, no sólo consiguen eliminar los falsos positivos, sino también consiguen aumentar el valor de corte para la Tyr, pasando de 150 a 250  $\mu\text{mol/L}$ , mejorando la especificidad del test. En el estudio portugués realizado por Vilarinho et al (47) también se realiza la determinación de los niveles de SUAC en un cribado en dos pasos. Es decir, si una muestra da un resultado de Tyr por encima del punto de corte (250  $\mu\text{M}$ ) se determina en la misma muestra de sangre los niveles de SUAC. Se cribaron más de 300 000 neonatos de los que aproximadamente el 3% presentaron niveles de Tyr por encima del umbral normal que precisaron el análisis de SUAC en una segunda prueba (*two-tier assay*), con la que finalmente se detectaron cuatro casos de TH1. En el estudio de Schulze et al (60), el criterio para considerar una muestra positiva fue presentar niveles de Tyr superiores al valor de corte (200  $\mu\text{mol/L}$ ) y resultado positivo para la SUAC. En este caso la medida de la SUAC se realizó de manera indirecta, mediante la cuantificación de la inhibición de la actividad enzimática 5-ALAD. En caso de obtener un posible resultado positivo (VP o FP), se repetía la toma de muestra o se refería al paciente al centro de hospitalización, y se tomaba una muestra de orina adicional para el diagnóstico de confirmación (SUAC en orina). 52 pacientes fueron referidos al centro de hospitalización, confirmando el diagnóstico en un paciente. El VPP alcanzado en este estudio fue de los más bajos indicado por los estudios incluidos.

En el estado de Nueva York, el cribado para la SUAC se inició en 2007 refiriendo de inmediato al centro especializado cualquier muestra con un valor igual o superior a 5  $\mu\text{mol/L}$  (umbral positivo). Cualquier muestra con un nivel de SUAC mayor o igual a 3  $\mu\text{mol/L}$  era reanalizada (umbral *borderline*), y si en el segundo test se obtenía un resultado mayor o igual a 3  $\mu\text{mol/L}$  pero inferior a 5  $\mu\text{mol/L}$  se repetía la toma de muestra. Tras analizar 500 000 muestras de sangre obtuvieron 5 resultados positivos, dos de los cuales presentaron un valor próximo al umbral *borderline* que requirieron una segunda muestra. En ambos casos el resultado fue negativo. Los tres pacientes restantes presentaron un valor superior al umbral positivo que fueron referidos de inmediato al centro de confirmación. En dos de esos pacientes se confirmó el diagnóstico. En todos los casos, el valor inicial de Tyr fue inferior al punto de corte (116).

#### 6.2.4 Falsos negativos de la prueba

El cribado mediante la cuantificación exclusiva de los valores de la tirosina en sangre ha demostrado tener limitaciones, ya que la concentración plasmática de Tyr de los recién nacidos afectados puede ser relativamente baja

durante los primeros días de vida que es cuando se realiza la toma de muestra, dando lugar a resultados falsos negativos. Entre los estudios incluidos en esta revisión, únicamente se han detectado 3 falsos negativos, coincidiendo todos ellos en la cuantificación exclusiva de la concentración de los niveles plasmáticos de Tyr (40, 52, 57). El primer caso se produce en un estudio español (40), tras analizar más de 200 000 recién nacidos, en el que detectan al cabo de 1 mes un paciente con fallo hepático agudo, que presentaba en el momento del cribado niveles de tirosina inferiores al umbral de corte (162 vs 175  $\mu\text{mol/L}$ ) y siendo éxitus por esa causa. El segundo caso, se produce en el estudio australiano de Wilcken et al (52) al cabo de 2 meses del cribado, desarrollando fallo hepático y que tampoco presentaba en el momento del cribado alteración del punto de corte (226 vs 500  $\mu\text{mol/L}$ ). Finalmente, el tercer caso se produce en un estudio estadounidense (57) en el que detecta tras 8 meses un caso con dificultad respiratoria, hipotonía y hepatomegalia que presentaba en el momento del diagnóstico un valor plasmático de Tyr de 310  $\mu\text{mol/L}$  con niveles urinarios de SUAC elevados, siendo el punto de corte de la Tyr de 120  $\mu\text{mol/L}$ . Lindner et al (45), utilizando el mismo protocolo que Schulze (60) no detectaron ningún FN pero indican la sospecha de un negativo en cribado con riesgo de descompensación metabólica que no pudo ser confirmado por muerte prematura.

Como la SUAC es patognomónica de la enfermedad, sería más adecuado utilizar la SUAC como marcador primario. Por esta razón, se han desarrollado procedimientos analíticos más sensibles en los que se puede cuantificar simultáneamente SUAC, aminoácidos y acilcarnitinas en sangre seca impregnada en papel (131-133), con el objetivo de evitar los falsos negativos. Además se reducen el número de muestras que requieren seguimiento y/o evaluación diagnóstica.

Turgeon et al (128) realiza un análisis retrospectivo de los casos diagnosticados de pacientes con TH1 utilizando una versión modificada de este método (FIA-MS/MS), en el que obtiene una disminución de la tasa de falsos negativos del 28% utilizando la Tyr al 0% con la SUAC. Por otra parte, La Marca et al (37) al utilizar únicamente los valores de Tyr detectan un falso negativo que evitan al incluir en el panel de cribado la SUAC. Con esta medida no sólo evitan los falsos negativos, también incrementan el valor de corte para la Tyr, pasando de 200 a 250  $\mu\text{mol/L}$ , mejorando la especificidad del test y reduciendo la tasa de reanálisis.

En las tablas 15 y 16 se pueden ver las características y parámetros de validez analítica de los programas de cribado de TH1.

**Tabla 15. TH1: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión (I)**

Estudio	Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	Puntos de corte (μmol/L)	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa de detección por 100 000 RN
Programa gallego de cribado de metabopatías 2012 (40, 41)	España (Galicia)	2000-2012	48h tras ingesta proteica	Tyr 175 SUAC <sup>a</sup> (two-tier assay)	3	272 283	1:90 761	1,10
Lund et al 2012 (43)	Dinamarca, Islas Feroe, Groenlandia	2009-2011	2 <sup>o</sup> -3 <sup>o</sup> día	SUAC >2,1	1	140 565	1:140 565	0,71
Lindner et al 2011 (45)	Alemania (3 estados) <sup>b</sup>	1999-2009	<2002: 3 <sup>o</sup> -5 <sup>o</sup> día ≥2002: 36-72h	Tyr >200 SUAC +	2	1 084 195	1:542 097	0,18
Morrissey et al 2011 (116)	EE.UU. (Nueva York)	2008-2009	---	SUAC >5 Tyr >414	2	500 000 <sup>c</sup>	1:250 000	0,4
Kasper et al 2010 (50)	Austria	2002-2009	36-72h	Tyr --- 5-ALAD (two-tier assay)	5	622 489	1:124 498	0,80
Loukas et al 2010 (49)	Grecia	2007-2009	72h	Tyr >140 Tyr/Phe >3,00 SUAC (two-tier)	0	45 000	---	---
Niu et al 2010 (48)	Taiwán	2000-2009	48 h o 24h tras 1 <sup>a</sup> ingesta	Tyr 250/500 (Borderline/Positivo)	0	592 717	---	---
Vilariño et al 2010 (47)	Portugal	2005-2008	3 <sup>o</sup> -6 <sup>o</sup> día	Tyr >250 SUAC + (two-tier assay)	4	316 243	1:79061	1,26
Blake et al 2009 (73)	EE.UU. (Washington)	2008	---	SUAC ---	0	70 000	---	---
Wilcken et al 2009 (51, 52)	Australia	1998-2002	48-72h	Tyr 500	3	362 000	1:120 667	0,83
La Marca et al 2008 (37)	Italia (Toscana)	2002-2008	48-72h	SUAC >2 Tyr >250	0	160 000	---	---
Abdel-Hamid et al 2007 (117)	Kuwait	2004-2006	---	Tyr 330	1	1 158	1:1 158	86,4
Matern et al 2007 (80)	EE.UU. (Minnesota)	2005-2007	---	Tyr >150 SUAC >5 (two-tier assay)	0	217 942	---	---
Frazier et al 2006 (57)	EE.UU. (Carolina Norte)	1997-2005	>24h	Tyr >500/>900 (Borderline/Positivo)	1	944 078	1:944 078	0,10
Yoon et al 2005 (58)	Corea del Sur	2001-2004	48-72h	Tyr >358	1	79 179	1:79 179	1,26
Comeau et al 2004 (59)	Estados Unidos (Nueva Inglaterra)	1999-2003	Peso ≥ 2 500 g	Tyr >442	0	318 535	---	---
Schulze et al 2003 (60)	Alemania (Baden-Württemberg)	1998-2001	3 <sup>o</sup> -7 <sup>o</sup> día	Tyr >200 SUAC +	1	250 000	1:250 000	0,4

Fuente: elaboración propia; a: a partir del 2008 introducen la determinación de la SUAC; b: Baden-Württemberg, Rhineland-Palatinate, North Rhine-Westphalia; c: los autores se refieren a muestras. En este trabajo se ha asimilado muestra a población cribada.

**Tabla 16. TH1: 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 metabolopatías 2012 (40, 41)	2000-2012	48h tras ingesta proteica	Tyr 175 SUAC (two-tier assay)	272 283	272 280	2	1	0	---	66	100	100	99,9
Lund et al 2012 (43)	2009-2011	2 <sup>o</sup> -3 <sup>o</sup> día	SUAC >2,1	140 565	140 564	1	0	0	---	100	100	100	100
Lindner et al 2011 (45)	1999-2009	<2002: 3 <sup>o</sup> -5 <sup>o</sup> día ≥2002: 36-72h	Tyr >200 SUAC +	1 084 195	1 084 193	2	0	0	---	100	100	100	100
Morrissey et al 2011 (116)	2008-2009	---	SUAC >5 Tyr >414	500 000 <sup>a</sup>	499 995	2	0	3	0,0006	100	99,99	40	100
Kasper et al 2010 (50)	2002-2009	36-72h	Tyr 5-ALAD	622 489	---	5	0	---	---	100	---	---	---
Loukas et al 2010 (49)	2007-2009	72h	Tyr >140 Tyr/Phe >3,00	45 000	---	0	---	---	---	---	---	---	---
Niu et al 2010 (48)	2000-2009	48 h o 24h tras 1 <sup>a</sup> ingesta	Tyr 250/500 (Borderline/Positivo)	592 717	592 620	0	0	97	0,0164	---	99,98	---	100
Vilarinho et al 2010 (47)	2005-2008	3 <sup>o</sup> -6 <sup>o</sup> día	Tyr >250 SUAC +	316 243	306 756	4	0	9483 <sup>c</sup>	2,99	100	97	0,04	100
Blake et al 2009 (73)	2008	---	SUAC	70 000	---	0	0	---	---	---	---	---	---
Wilcken et al 2009 (51, 52)	1998-2002	48-72h	Tyr 500	362 000	361 849	2	1	148	0,04	66,7	99,96	1,3	99,99
La Marca et al 2008 (37)	2002-2008	48-72h	SUAC >2 Tyr >250	160 000	---	0	---	---	---	---	---	---	---
Abdel-Hamid et al 2007 (117)	2004-2006	---	Tyr 330	1 158	---	1	0	---	---	100	---	---	---
Matern et al 2007 (80)	2005-2007	---	Tyr >150 SUAC >5 (two-tier assay)	217 942	211 463	0	0	6 479 <sup>d</sup>	2,97	---	97	---	100
Frazier et al 2006 (57)	1997-2005	>24h	Tyr >500/>900 (Borderline/Positivo)	239 415 <sup>b</sup>	239 387	0	1	27	0,01	---	100	---	99,99
Yoon et al 2005 (58)	2001-2004	48-72h	Tyr >358	79 179	---	1	---	---	---	---	---	---	---
Comeau et al 2004 (59)	1999-2003	Peso ≥ 2 500 g	Tyr > 442	318 535	318 415	0	0	120	0,04	---	99,96	---	100
Schulze et al 2003 (60)	1998-2001	3 <sup>o</sup> -7 <sup>o</sup> día	Tyr >200 SUAC +	250 000	249 948	1	0	51	0,02	100	99,98	1,92	100

Fuente: elaboración propia; a: los autores se refieren a muestras. En este trabajo se ha asimilado muestra a población cribada; b: período 2003-2004; c: los autores indican que aproximadamente el 3% de RN obtienen valores de Tyr por encima del umbral de corte que precisan el análisis de SUAC como un cribado en dos pasos. En este trabajo se ha considerado el valor del 3% como número total de FP; d: número de muestras que superan el umbral establecido para la tyr sobre las que se realiza la medición de la SUAC en un cribado en dos pasos (2,97%).

## 6.2.5 Beneficios del cribado de TH1

La tirosinemia tipo I presenta un periodo de latencia suficientemente amplio como para beneficiarse de las posibles ventajas de un cribado. Así, la mayoría de los pacientes en la fase aguda no debutan hasta las primeras semanas o incluso meses de vida, beneficiándose por tanto de las posibles ventajas de una detección y tratamiento precoces. En un estudio español realizado en 34 pacientes (106) se indica que 6 tuvieron un inicio muy precoz de los síntomas (<2 meses), 17 debutaron entre los 2-6 meses y 5 lo hicieron de forma tardía (>24 meses). La inmediatez del inicio del tratamiento reduce de manera significativa la morbimortalidad de la enfermedad, mostrando el estudio de Schulze y colaboradores (60) que la sintomatología del único caso detectado desaparece completamente tras el inicio del tratamiento.

La TH1 es una enfermedad rara que presenta un tratamiento de probada eficacia a corto plazo en las crisis agudas y que a largo plazo mejora la supervivencia y calidad de vida de los pacientes (101, 110, 123, 127). Sin tratamiento, la mortalidad de la forma aguda se produce durante el primer año de vida a causa de las complicaciones de la insuficiencia hepática, y durante la primera década en la forma crónica. Gracias al tratamiento farmacológico se ha modificado notablemente su pronóstico, donde más del 90% de los pacientes responden clínicamente al mismo. Actualmente, el trasplante hepático está indicado en aquellos pacientes que no responden al tratamiento farmacológico (aproximadamente 10%), en caso de malignidad y con grave empeoramiento de la calidad de vida. El éxito del trasplante hepático puede llegar a reducir la mortalidad hasta el 5%.

En los pacientes en los que el tratamiento se inicia de forma precoz y eficaz, se produce una gran reducción de la incidencia de carcinoma hepatocelular (106, 110), pero su inicio tardío, tras los 2 años de edad, aumenta su incidencia. En el estudio de Couce et al. (106) se indica que el 77% de los pacientes que iniciaron el tratamiento antes de los 6 meses de edad presentaron una supervivencia a los 6,7 años del 100% y se describe además un paciente que inicia el tratamiento a los 14 años, en el que no fue posible evitar el trasplante debido a la presencia de varices esofágicas sangrantes. Un estudio publicado en el año 2000 describe 80 pacientes tratados con NTBC antes de los 6 meses de edad con mejoras en la función hepática en el 90% de los casos, la mayoría de ellos a la semana del inicio del mismo y tan solo 3 precisaron trasplante (134). En el estudio de Wilcken (51) se comparan dos cohortes de pacientes, una de ellas se somete a cribado neonatal y en la otra los ECM se diagnostican clínicamente. En la cohorte no cribada, los dos casos de TH1 detectados fallecieron a los 6 años de edad por complicaciones

relacionadas con la enfermedad, mientras que en la cohorte cribada ninguno de los casos detectados falleció, presentando además mejor desarrollo intelectual, escolar y físico.

Sin embargo, la tirosinemia tipo I es difícil de detectar en los recién nacidos utilizando únicamente como marcador la elevación plasmática del nivel de tirosina ya que también se puede producir en la tirosinemia tipo II y III, en la tirosinemia neonatal benigna transitoria o en la enfermedad hepática. Además, se han descrito casos de enfermedad con niveles de Tyr menores o iguales a los de la población general. Por estas razones, la tirosina sola carece de escaso valor como marcador, siendo de mayor utilidad la cuantificación de los niveles de SUAC, patognomónica de la enfermedad. El cribado con SUAC como marcador primario ha demostrado aumentar la sensibilidad, especificidad y VPP de la prueba, reducir el riesgo de falsos positivos y negativos y alcanzar mayor aceptación en los paneles de cribado.

Debido a la eficacia del tratamiento y a la existencia de un test específico para la detección de este ECM en la muestra de sangre en papel (SUAC), la tirosinemia tipo I cumple los criterios para beneficiarse de las ventajas del cribado neonatal, además de estar incluida en el panel de cribado del programa de Canadá o de Australia, entre otras (116). Entre las aportaciones de su cribado destacan la detección precoz de una causa de fallo hepático agudo, con lo que se evita la mortalidad de la enfermedad hepática y el posible desarrollo de carcinoma hepatocelular en las formas crónicas.

## Resumen del cribado de tirosinemia tipo I

- La tirosinemia hereditaria tipo I es una enfermedad metabólica hereditaria autosómica recesiva causada por la deficiencia de fumaril acetoacetato hidrolasa (FAA), enzima terminal implicada en el metabolismo de la tirosina.
- Se ha descrito mayor incidencia de la enfermedad en Quebec y en los países escandinavos, destacando la región Saguenay-La Seant-Jean de la provincia de Quebec con un caso por cada 1 846 nacidos vivos. En España, la incidencia para el periodo 2001-2012 fue de un caso por cada 206 717. La prevalencia estimada es menor de un caso por 100 000 habitantes.
- La forma aguda de la enfermedad se caracteriza por un rápido deterioro de las funciones hepáticas y renales, que con mayor frecuencia aparecen en las primeras semanas de vida. Se manifiesta con retraso en el desarrollo, diarrea, náuseas, vómitos, ictericia, hepatomegalia, olor característico a col-repollo, ascitis, letargia, disnea y enfermedad hepática progresiva que, sin tratamiento, conduce a la muerte por insuficiencia hepática en el primer año de vida. La forma crónica aparece generalmente a los 6 meses de edad, es similar, pero con características más leves de enfermedad hepática y disfunción tubular renal con raquitismo hipofosfatémico, cirrosis y evolución hacia carcinoma hepatocelular. La mortalidad en este caso se produce en los primeros 10 años de vida. En ambas formas se pueden presentar crisis neurológicas graves que incluyen parestesias dolorosas, hipertensión, taquicardia, ileo paralítico y debilidad muscular. Además la acumulación de SUAC puede producir porfiria aguda intermitente ya que inhibe la biosíntesis del grupo hemo.
- La tirosinemia neonatal benigna transitoria se presenta en aproximadamente el 10% de los neonatos, aunque ésta generalmente desaparece de manera espontánea, tras la lactancia o mediante el control de la ingesta proteica, sin presentar ningún tipo de secuelas. Ésta es responsable de un elevado número de falsos positivos.
- La TH1 presenta una supervivencia menor de 12 meses de vida. Sin tratamiento, los pacientes crónicos generalmente mueren antes de los 10 años de edad.
- El diagnóstico de la enfermedad se realiza mediante el estudio de los niveles de Tyr y SUAC por MS/MS y GC-MS. La elevación de los niveles de SUAC es patognomónica. El diagnóstico de confirmación se realiza mediante la determinación de los niveles urinarios y plasmáticos de SUAC, la determinación de la actividad PBG-S en sangre heparinizada o eritrocitos, la demostración del defecto de la actividad enzimática de FAH y el genotipado.
- Se ha demostrado que únicamente la Tyr como marcador tiene escaso valor debido al elevado número de falsos positivos. La acumulación plasmática de la SUAC de los recién nacidos afectados por la TH1 es específica de la enfermedad, por lo que el desarrollo de métodos de cribado por MS/MS para la determinación de su concentración incrementa la especificidad, reduce el riesgo de falsos positivos y negativos y alcanza mayor aceptación en los paneles de cribado para la TH1.
- El tratamiento se basa en una dieta baja en proteínas (Tyr y Phe) en combinación con la administración de nitisinona (NTBC). Este mejora significativamente el pronóstico de los pacientes que son identificados y tratados en la fase asintomática. El trasplante hepático se reserva como alternativa a los pacientes críticamente enfermos, en los que ha fracasado el tratamiento farmacológico y en los que presentan carcinoma hepatocelular.
- La sensibilidad y el VPN obtuvieron valores próximos al 100% en todos los estudios excepto en dos, debido a la presencia de FN. La especificidad fue superior al 97% llegando a alcanzar el 100% en algunos casos y el VPP fue muy variable, desde 0,04% hasta 100% y se observaron 3 falsos negativos cuyos protocolos coincidieron en determinar únicamente los valores de Tyr. Con el fin de reducir el número de FP, en los últimos años se han implementado métodos que cuantifican los valores de SUAC, patognomónica de la enfermedad, como marcador primario o como cribado en dos pasos en la misma muestra de sangre seca impregnada en papel.
- Entre las aportaciones de su cribado destacan la detección precoz de una causa de fallo hepático agudo, con lo que se evita la mortalidad de la enfermedad hepática y el posible desarrollo de carcinoma hepatocelular en las formas crónicas.

# 7 Conclusiones finales

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo (2).		
Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento
¿Es la enfermedad a cribar un problema importante de salud?	<p>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 morbilidad y un alto grado de discapacidad.</p> <p><b>Acidemia metilmalónica:</b> De acuerdo con estudios realizados en diferentes países (EE.UU., Canadá y Japón), la incidencia sería de un caso por cada 50 000-100 000 recién nacidos/año. En Europa, la prevalencia media estimada de acidemia metilmalónica resistente a vitamina B<sub>12</sub> es de 1,9 casos/100 000 habitantes.</p> <p><b>Acidemia propiónica:</b> Se estima que la incidencia mundial es de 1:50 000-1:100 000 nacidos/año, aunque en ciertas poblaciones, como los Inuit de Groenlandia, es mucho más frecuente. La incidencia estimada en Italia es de 1:165 000 y en Alemania de 1:277 000. La prevalencia media estimada en Europa es de 3,75 casos/100 000 habitantes.</p> <p><b>Tirosinemia tipo I:</b> La incidencia estimada a nivel mundial es de 1:249 016, aunque se han descrito regiones donde es mucho más frecuente, destacando los países escandinavos o la región Saguenay-Lac Saint-Jean de la provincia de Quebec con 1 caso por cada 1 846 RN. En España, la incidencia en el periodo 2001-2012 fue de 1:206 717. La prevalencia estimada en Europa es de 0,55 casos/100 000 habitantes.</p>	✓
<p>¿La enfermedad tiene criterios diagnósticos bien definidos?</p> <p>¿Se conoce bien la historia natural de la enfermedad?</p>	<p><b>Acidemia metilmalónica:</b> es una enfermedad genética de herencia mayoritariamente autosómica recesiva causada por un déficit completo o parcial del enzima metilmaloniil-CoA mutasa, un defecto en el transporte y síntesis de su cofactor adenosilcobalamina, o un déficit del enzima metilmaloniil-CoA epimerasa o una deleción del mtDNA. El tipo CblX se transmite con herencia gonosómica ligada al X. Su curso clínico se caracteriza por el riesgo de episodios de descompensación metabólica potencialmente mortales. Se distinguen las siguientes formas clínicas: • Resistente a vitamina B<sub>12</sub> (subtipo enzimático mut<sup>o</sup>, CblB): es la forma clínica más común. Tras un período libre de síntomas tras el nacimiento, que varía desde horas hasta las primeras semanas de vida, los afectados desarrollan rápidamente letargia, vómitos y deshidratación, con aparición de hepatomegalia, hipotonía y encefalopatía. Típicamente presentan acidosis metabólica grave con anión gap elevado, cetosis y cetonuria, hiperamonemia e hiperglicemia. En ocasiones, sobre todo si la hiperamonemia es elevada y persistente, puede ser necesaria la diálisis. También puede observarse trombopenia y neutropenia, sugestiva de sepsis neonatal. Esta forma de presentación puede ser mortal a pesar de una intervención terapéutica agresiva;</p> <p>• Deficiencia parcial/sensible a vitamina B<sub>12</sub> [subtipos enzimáticos mut-, CblA, CblB (raro), CblD (variante 2)]: la clínica puede presentarse en los primeros meses o años de vida, en ocasiones en forma de crisis neonatal aguda. Puede cursar con problemas de alimentación (típicamente anorexia y vómitos), falta de crecimiento, hipotonía y retraso en el desarrollo. Pueden presentar intolerancia a las proteínas y/o vómitos y letargia tras la ingesta proteica. Hasta que no se llega al diagnóstico y se inicia el tratamiento, los neonatos están expuestos a una descompensación metabólica. Con menos frecuencia, la enfermedad se puede presentar en la primera infancia como un episodio de vómitos, deshidratación, letargia o coma, que a menudo se asocia con distrés respiratorio, hepatomegalia y convulsiones. Durante los episodios de descompensación metabólica se puede producir la muerte a pesar de una intervención intensiva, a no ser que se instaure de forma temprana el tratamiento específico de la enfermedad. Hay que tener en cuenta que el diagnóstico se puede retrasar, especialmente si existen comorbilidades que pueden enmascarar el cuadro clínico;</p> <p>• Forma "benigna" o del adulto: Existe un aumento leve de la excreción urinaria de ácido metilmalónico. Los individuos afectados suelen estar estables, aunque podrían ser propensos a descompensaciones metabólicas. La etiología de esta forma no está clara y todavía es necesaria una mayor descripción de su clínica y evolución a largo plazo;</p> <p>• Déficit de metilmaloniil-CoA epimerasa: es una causa muy poco frecuente de acidemia metilmalónica moderada persistente. Sus síntomas incluyen ataxia, disartria, hipotonía, paraparesia espástica leve y convulsiones. Su gravedad varía desde casos leves hasta formas de presentación con acidosis metabólica grave con aumento en orina de ácido metilmalónico, 2-metilcitrato y cetonas.</p>	≈

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo (2).			
Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento	
Enfermedad	<p>¿La enfermedad tiene criterios diagnósticos bien definidos?</p> <p>¿Se conoce bien la historia natural de la enfermedad?</p>	<p><b>Acidemia propiónica:</b> es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva causada por un déficit del enzima propionil-CoA carboxilasa. Existen 2 formas de presentación: ● Neonatal: es la más frecuente y se manifiesta de forma aguda con vómitos, rechazo de la alimentación y somnolencia en los primeros días de vida de un recién nacido previamente sano. Sin tratamiento evoluciona a letargia, convulsiones, coma y muerte. Frecuentemente se acompaña de acidosis metabólica con incremento del anión gap, cetonuria, hipoglucemia e hiperamonemia; ● Tardia: presenta retraso del desarrollo, vómitos crónicos, intolerancia proteica, falta de crecimiento, hipotonía y, ocasionalmente, infarto de los ganglios basales y cardiomiopatía. Los afectados pueden sufrir descompensaciones agudas con encefalopatía, convulsiones y/o coma en situaciones de estrés catabólico. Los episodios de descompensación metabólica ocurren principalmente en los primeros años de vida, habitualmente precipitados por situaciones de estrés catabólico, como infecciones o intervenciones quirúrgicas. Suelen requerir hospitalización y pueden ser mortales. Los posibles diagnósticos diferenciales incluyen múltiples patologías, como otras causas de acidosis metabólica con anión gap aumentado, sepsis neonatal, otras acidemias orgánicas, estenosis pilórica, u otras causas de vómitos de repetición o de retraso del crecimiento.</p>	✓
	<p><b>Tirosinemia tipo I:</b> es una enfermedad metabólica hereditaria autosómica recesiva causada por la deficiencia de fumaril acetoacetato hidrolasa (FAA), enzima terminal implicada en el metabolismo de la tirosina. Existen dos formas de presentación: ● Aguda: más frecuente y grave, se caracteriza por un rápido deterioro de las funciones hepáticas y renales, que con mayor frecuencia a parecen en las primeras semanas de vida. Se manifiesta con retraso en el desarrollo, diarrea, náuseas, vómitos, ictericia, hepatomegalia, olor característico a col-repollo, ascitis, letargia, disnea y enfermedad hepática progresiva que, sin tratamiento, conduce a la muerte por insuficiencia hepática en el primer año de vida; ● Crónica: aparece generalmente a los 6 meses de edad, es similar, pero con características más leves de enfermedad hepática y disfunción tubular renal con raquitismo hipofosfatémico, cirrosis y evolución hacia carcinoma hepatocelular. La mortalidad en este caso se produce en los primeros 10 años de vida. En ambas formas se pueden presentar crisis neurológicas graves que incluyen parestesias dolorosas, hipertensión, taquicardia, ileo paralítico y debilidad muscular. Además la acumulación de SUAC puede producir porfiria aguda intermitente ya que inhibe la biosíntesis del grupo hemo. Los posibles diagnósticos diferenciales incluyen la tirosinemia neonatal benigna transitoria y múltiples patologías, como otras causas de galactosemia, la intolerancia hereditaria a la fructosa, la glucogenosis tipo I, algunas acidosis lácticas o la enfermedad de Wilson entre otras.</p>	✓	
	<p>¿Existe un periodo de latencia detectable presente en más del 80% de los casos y lo suficientemente largo como para que el programa de cribado pueda alcanzar el beneficio esperado con la intervención?</p>	<p><b>Acidemia metilmalónica:</b> En la forma resistente a vitamina B<sub>12</sub> (subtipo enzimático mut0, CblB) existe un corto período libre de síntomas tras el nacimiento, que varía desde horas hasta las primeras semanas de vida. Tras él, los afectados desarrollan rápidamente letargia, vómitos y deshidratación, con aparición de hipotonía y encefalopatía. Esta forma de presentación puede ser mortal a pesar de una intervención terapéutica agresiva. En la deficiencia parcial/sensible a mut<sup>+</sup> vitamina B<sub>12</sub> [subtipos enzimáticos mut-, CblA, CblB (raro), CblD (variante 2)], la clínica puede presentarse en los primeros meses o años de vida, en ocasiones en forma de crisis neonatal aguda. Un porcentaje importante de casos debutan antes de realizar el cribado neonatal o de que estén disponibles los resultados</p>	X
		<p><b>Acidemia propiónica:</b> la forma neonatal es la más frecuente y se manifiesta de forma aguda en los primeros días de vida de un recién nacido previamente sano. Sin tratamiento evoluciona a letargia, convulsiones, coma y muerte. Los episodios de descompensación metabólica ocurren principalmente en los primeros años de vida, habitualmente precipitados por situaciones de estrés catabólico, como infecciones o intervenciones quirúrgicas. Un porcentaje importante de casos debutan antes de realizar el cribado neonatal.</p> <p><b>Tirosinemia tipo I:</b> la edad de presentación es muy variable, estando relacionada con la severidad de la enfermedad: ● presentación muy temprana, antes de los 2 meses de edad, es la forma más común y severa; ● presentación temprana, entre 2-6 meses de edad; ● presentación tardía, a partir de 6 meses-1 año de edad. La tirosinemia neonatal benigna transitoria se presenta aproximadamente en el 10% de los recién nacidos en los primeros días de vida. Cursa con letargia, dificultad para la deglución, disfunción motora, ictericia prolongada y aumento de los niveles de galactosa, Phe, histidina y colesterol. Desaparece de manera espontánea tras la lactancia o mediante el control de la ingesta proteica sin presentar ningún tipo de secuelas.</p>	X
		✓	

	Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo (2).		
	Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento
<b>Enfermedad</b>	¿Cuáles son las medidas de prevención y control de la enfermedad que están implantadas, y en qué grado?	En la actualidad no hay implementadas medidas de prevención primaria de la enfermedad. Al ser las 3 enfermedades de tipo autosómico recesivo, una posible medida sería la de detectar portadores en comunidades de alto riesgo, si bien las que se conocen son muy minoritarias. Otra medida a implementar sería la del seguimiento de familiares de personas afectas de la enfermedad y el consejo genético.	✓
<b>Prueba de cribado</b>	¿Existe una prueba inicial de cribado simple y segura?	La prueba de cribado consiste en la obtención y análisis de una muestra de sangre del talón (y en ocasiones también de orina). La obtención de la muestra es segura y sencilla, mientras que el proceso analítico es complejo y conlleva una previa puesta a punto de la técnica y el establecimiento de un protocolo de cribado: análisis que se van a utilizar, puntos de corte específicos para cada población y laboratorio, y en su caso, un cribado en dos pasos. El protocolo de cribado condicionará la sensibilidad y especificidad de la prueba. En el cribado de MMA y PA se ha observado una gran variabilidad de parámetros y puntos de corte.	≈
	¿Es la prueba válida, fiable y eficiente?	<b>Acidemia metilmalónica:</b> el cribado de la enfermedad se realiza mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en muestras de sangre en papel, en las que se detectan concentraciones elevadas de propionilcarnitina (C3). El aumento de C3 es responsable de un número importante de falsos positivos, motivo de la utilización de diferentes cocientes: C3/C2, C3/C0, C3/C16, C3/C4, C5/C3 y C3/Met y metabolitos adicionales que permiten reducir la tasa de falsos positivos, como la glicina y la metilmalonilcarnitina y recientemente se ha confirmado una asociación con el aumento de la concentración de hidroxihexadecanoilcarnitina (C16:1-OH). Estos metabolitos no son específicos y pueden encontrarse alterados en el déficit CblC y CblD, el déficit de holocarboxilasa sintetasa o el déficit materno de vitamina B <sub>12</sub> . La sensibilidad para la MMA aislada obtuvo valores del 100%, salvo en un estudio donde se detectaron 3 falsos negativos y la sensibilidad se situó en el 50%. Para la CblC, la sensibilidad fue del 100%, excepto en 3 estudios, en los que se detectaron cuatro falsos negativos. Para la PA, la sensibilidad fue del 100% en todos los estudios. La especificidad se situó en todos los casos muy próxima al 100%. De los estudios con información sobre el VPP, en todos, excepto uno, se situó por encima del 20%. El mayor VPP se obtuvo en el estudio de La Marca et al. (37), donde alcanzó el 75% para MMA y el 100% para PA. En Lund et al. se detectaron 3 FN en el cribado de 504 recién nacidos. En Frazier et al. se registró un FN de subtipo CblA en el global del período de estudio, que se presentó con MMA leve a los 5 meses durante una enfermedad intercurrente. A partir de este caso se bajaron los valores de los puntos de corte. En La Marca et al. se detectaron dos FN en el cribado de 160 000 recién nacidos, un caso de CblC y otro de defecto de transcobalamina II. En Kasper et al. se detectaron dos FN de MMA+homocistinuria en el cribado de 622 489 recién nacidos. En Wilcken et al., entre 362 000 recién nacidos cribados, se detectó un FN de CblC (MMA+homocistinuria). Por último, en Juan-Fita et al. se detectó un FN en el cribado de 71 595 recién nacidos, pero no se especifica si es un caso de MMA aislada o de MMA más homocistinuria.	≈
		<b>Acidemia propiónica:</b> ver acidemia metilmalónica.	≈

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo (2).			
Principios de Cribado		Respuesta	Cumplimiento
Prueba de cribado	¿Es la prueba válida, fiable y eficiente?	<p><b>Tirosinemia tipo I:</b> el cribado de la enfermedad se realiza mediante MS/MS en muestras de sangre en papel, mediante la cuantificación de los niveles de Tyr. Se ha demostrado que la cuantificación exclusiva de los valores de Tyr tiene escaso valor como marcador debido al elevado número de falsos positivos. Niveles elevados de Tyr pueden encontrarse en otras condiciones fisiológicas (tirosinemia neonatal benigna transitoria) o patológicas, por lo que carece de especificidad y también de sensibilidad ya que sus niveles pueden ser normales en recién nacidos afectados. La acumulación plasmática de la SUAC es patognomónica de la enfermedad, por lo que el desarrollo de métodos de cribado por MS/MS para la determinación de su concentración incrementa la especificidad, reduce el riesgo de falsos positivos y negativos y alcanza mayor aceptabilidad en los paneles de cribado para la TH1. Algunos programas de cribado integran la SUAC como marcador principal mientras que otros la utilizan en una prueba de segundo nivel. Estos métodos han demostrado ser 100% sensibles y específicos, lo que conduce a un VPP del 100%. La sensibilidad para la TH1 fue del 100%, salvo en tres estudios donde se detectaron un falso negativo respectivamente, situándose la sensibilidad en el 66%. La especificidad se situó muy próxima al 100%, excepto en dos estudios (97%) debido al elevado número de falsos positivos. El VPP fue en todos los estudios muy próximo al 100%. Únicamente se han detectado 3 FN, coincidiendo en todos los casos con la cuantificación exclusiva de los niveles de Tyr. El primer caso se produce en el Programa Gallego tras analizar más de 200 000 RN, en el que detectan al cabo de 2 meses un paciente con fallo hepático agudo que presentaba en el momento del cribado niveles de Tyr inferiores al umbral de corte (162 vs 175 <math>\mu\text{mol/L}</math>) y siendo éxito por esa causa. El segundo caso se produce en el estudio de Wilcken al cabo de 2 meses desarrollando fallo hepático y que tampoco presentaba en el momento del cribado alteración del punto de corte (226 vs 500 <math>\mu\text{mol/L}</math>). Finalmente, el último caso se produce en el estudio de Frazier en el que detectan tras 8 meses un caso con dificultad respiratoria, hipotonía y hepatomegalia que presentaba en el momento del diagnóstico un valor plasmático de Tyr de 310 <math>\mu\text{mol/L}</math> con niveles de SUAC elevados, siendo el punto de corte de la Tyr 120 <math>\mu\text{mol/L}</math>. Turgeon, realiza un análisis retrospectivo de los casos diagnosticados de pacientes con TH1 mediante FIA-MS/MS, en el que obtiene una disminución de la tasa de falsos negativos del 28% utilizando la Tyr al 0% con la SUAC. Por otra parte, La Marca, al utilizar únicamente los valores de Tyr detectan un falso negativo que evitan al incluir en el panel de cribado la SUAC. Con esta medida no sólo evitan los falsos negativos, también incrementan el valor de corte para la Tyr, pasando de 200 a 250 <math>\mu\text{mol/L}</math>, mejorando la especificidad del test y reduciendo la tasa de reanálisis.</p>	✓
	¿Existen datos preliminares sobre la aceptabilidad de la prueba de cribado en la población diana?	La aceptación de los programas de cribado de errores congénitos del metabolismo es muy elevada en aquellos lugares en los que está implantado, con niveles de participación por encima del 90% de la población diana. Además, el hecho de que la toma de muestras sea sencilla y segura (sangre del talón y, en su caso, de orina), facilita dicha participación.	✓
	¿Son explícitos los criterios para seleccionar las mutaciones a cribar?	Las pruebas de cribado de las 3 enfermedades son de genética bioquímica y no de genética molecular.	—

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo (2).		
Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento
<b>Diagnóstico y tratamiento</b>  ¿Existe acuerdo basado en la evidencia científica sobre el proceso diagnóstico y el tratamiento subsiguiente?	<b>Acidemia metilmalónica:</b> el diagnóstico de la enfermedad se basa en el análisis de ácidos orgánicos en orina mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas y el perfil de acilcarnitinas en sangre mediante espectrometría de masas en tándem. Se observa una elevada excreción urinaria de ácido metilmalónico, acompañada de un aumento en la excreción de ácido metilcítrico, ácido 3-hidroxi-propiónico y otros derivados del propionil-CoA. En ocasiones, la concentración de ácido metilmalónico en orina puede ser muy elevada. El análisis de acilcarnitinas en plasma muestra un perfil anómalo, con un predominio de propionilcarnitina, una disminución de carnitina libre y un gran incremento de la razón propionilcarnitina/carnitina libre. El perfil de aminoácidos plasmáticos presenta anomalías no específicas, como niveles aumentados de glicina y alanina. En los individuos con afectación grave las concentraciones de ácido metilmalónico están muy aumentadas, tanto en sangre, como en orina y líquido cefalorraquídeo. La confirmación diagnóstica se lleva a cabo mediante la determinación de la actividad enzimática en fibroblastos de la metilmalonil-CoA mutasa y el análisis molecular de los genes MUT, MMAA, MMAB, MMADHC y MCEE. El objetivo del tratamiento es conseguir un buen control metabólico, evitando descompensaciones y previniendo las complicaciones, reducir los metabolitos tóxicos y lograr un correcto estado nutricional y un óptimo desarrollo pondoestatural y neurocognitivo: dieta hipoproteica e hipercalórica, administración de hidroxicobalamina, carnitina, antibióticos, antioxidantes y trasplante hepático y/o renal, además del manejo adecuado de las descompensaciones.	✓
	<b>Acidemia propiónica:</b> El diagnóstico de PA se basa en la determinación de ácidos orgánicos en orina mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas y de acilcarnitinas en sangre mediante espectrometría de masas en tándem. Se detecta una excreción urinaria aumentada de 3-hidroxiopropionato y la presencia de metilcitrato, tigilglicina y propionilglicina. Ocasionalmente se detecta también lactato. El perfil de acilcarnitinas plasmáticas muestra un aumento de propionilcarnitina (C3), la carnitina libre está disminuida y la razón C3/carnitina libre, muy aumentada. El perfil de aminoácidos en plasma muestra un aumento de glicina, aunque no es una alteración específica de la PA. Para la confirmación diagnóstica se realiza la determinación de la actividad enzimática de la PCC (en fibroblastos de piel cultivados o en leucocitos periféricos) o el análisis de los genes PCCA y PCCB. Existe una gran variabilidad en los protocolos de tratamiento y seguimiento de pacientes con acidemia propiónica, siendo las principales estrategias de tratamiento las siguientes: dieta de restricción proteica, administración de carnitina, fármacos laxantes, metronidazol, gastrostomía, trasplante hepático y tratamiento de las descompensaciones metabólicas.	✓
	<b>Tirosinemia tipo I:</b> El diagnóstico se basa en la determinación de los niveles de aminoácidos (Tyr) y ácidos orgánicos (SUAC) mediante MS/MS y CG-MS. En el perfil de aminoácidos destacan las elevaciones de Tyr y Met y en orina, la elevada excreción de $\delta$ -ALA. En el perfil de ácidos orgánicos destaca la SUAC patognomónica de la enfermedad. Otros parámetros bioquímicos menos específicos alterados son la $\alpha$ -fetoproteína, las aminotransferasas y los factores de coagulación (tiempo de trombina y parcial de tromboplastina). También puede presentarse hipoglucemia, hipofosfatemia, hiperosfaturia, glucosuria, aminoaciduria, acidosis metabólica y aumento de la excreción urinaria de los ácidos 4 hidroxifenilderivados. La confirmación diagnóstica se realiza mediante la determinación de los niveles de SUAC en sangre mediante MS/MS y en orina mediante CG-MS, la determinación de la actividad de la PBG-S o $\delta$ -ALAD en sangre total heparinizada o eritrocitos, la demostración de la actividad enzimática de FAH y el genotipado en sangre total, linfocitos, fibroblastos de piel cultivados y biopsia hepática. El objetivo del tratamiento es evitar la hipertirosinemia y mantener los niveles de Tyr y Phe normales y los de SUAC por debajo de los niveles detectables. Este se basa en la administración de nitisinona (NTBC) en combinación con una dieta baja en proteínas (Tyr y Phe) y el trasplante hepático que se reserva como alternativa en el fracaso del tratamiento farmacológico y en los pacientes que presentan carcinoma hepatocelular.	✓

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo (2).			
Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento	
Diagnóstico y tratamiento	<p>¿Existe una intervención terapéutica o preventiva efectiva que suponga una mejora del pronóstico de la enfermedad, en cuanto a supervivencia y/o la calidad de vida, y que sea más efectiva si se aplica en fase de latencia que en fase sintomática?</p>	<p><b>Acidemia metilmalónica:</b> La supervivencia de los pacientes con acidemia metilmalónica ha aumentado en las últimas décadas, gracias a un diagnóstico temprano y a mejoras en el tratamiento (uso de protocolos para el tratamiento urgente y mejora de las técnicas de diálisis). Por otra parte, el diagnóstico en fase presintomática reduce de forma estadísticamente significativa el riesgo de retraso del desarrollo, así como la frecuencia y gravedad de discapacidad motora. Sin embargo, un porcentaje importante de casos de MMA debutan antes de realizar el cribado o antes de que los resultados estén disponibles. Aunque el cribado parece disminuir la mortalidad inmediata, no existe evidencia directa que permita establecer conclusiones sobre sus efectos en la morbimortalidad a corto y largo plazo.</p>	≈
		<p><b>Acidemia propiónica:</b> el pronóstico de la enfermedad ha mejorado en las últimas décadas, gracias a un diagnóstico temprano y a mejoras en el tratamiento (uso de protocolos para el tratamiento urgente y mejora de las técnicas de diálisis). Sin embargo, un porcentaje importante de casos de PA debutan antes de realizar el cribado o antes de que los resultados estén disponibles. Un estudio comparativo de pacientes diagnosticados tras presentar clínica, con pacientes diagnosticados a través de programas de cribado neonatal observó que la mortalidad fue menor en el grupo de cribado neonatal, pero sin alcanzar la significación estadística.</p>	≈
		<p><b>Tirosinemia tipo I:</b> el pronóstico de la enfermedad ha mejorado notablemente en las últimas décadas, debido principalmente al tratamiento farmacológico con nitisinona (NTBS), especialmente si se inicia antes de la edad de 1 mes, y aproximadamente el 10% pueden llegar a desarrollar enfermedad hepática progresiva por no responder al mismo. Con la combinación de tratamientos (farmacológico y dietético) se reduce la mortalidad a menos del 15% y se obtiene una supervivencia superior al 90%, con la que además se consigue un crecimiento normal, una mejora de la función hepática, la prevención de la cirrosis, la corrección de la acidosis tubular renal y la mejora del raquitismo secundario.</p>	✓
	<p>¿Cuál es la atención sanitaria habitual que se ofrece a este problema de salud?</p>	<p>Tras un correcto diagnóstico de la enfermedad se suelen realizar estudios de neuroimagen (TC y/o RM cerebral), valoración antropométrica y evaluación del desarrollo cognitivo y psicomotor del niño. En el caso de la MMA y la PA, el tratamiento dietético se suele iniciar de forma precoz y consiste en una dieta hipoproteica suplementada con una mezcla de aminoácidos que no contengan isoleucina, metionina, treonina, o valina, ya que se metabolizan por la vía de la metilmalonil-CoA. Se suelen instaurar también medidas de prevención de crisis de encefalopatía ante situaciones de estrés metabólico y un seguimiento a largo plazo de los pacientes. En el caso de la TH1 el tratamiento dietético se inicia en las primeras 24-48 horas de vida, eliminando de la dieta el aporte de Tyr y Phe y administrando fórmulas especiales con proteínas hidrolizadas exentas de esos aminoácidos. El tratamiento farmacológico con NTBC se debe iniciar lo antes posible tras la confirmación diagnóstica. En España, los programas de cribado se acompañan de unidades de diagnóstico y tratamiento a donde son dirigidos aquellos niños con resultados patológicos detectados en los programas, independientemente que presenten clínica o no.</p>	✓
Programa de cribado	<p>¿Existe evidencia científica de suficiente calidad sobre la eficacia del cribado en cuanto a reducción de la mortalidad o la morbilidad?</p>	<p>El principal objetivo del cribado es mejorar la morbimortalidad del lactante sometido a la prueba. Debido a que las enfermedades evaluadas son de muy baja incidencia, es difícil la realización de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la eficacia de los programas de cribado. Además de que habrá un número insuficiente de pacientes para conseguir una adecuada potencia estadística, cabría plantearse también conflictos éticos debido al hecho de asignar pacientes a un grupo sin cribado conociendo las ventajas de una detección precoz de la enfermedad. Por estos motivos, la evidencia científica existente es de tipo observacional, tanto prospectiva como retrospectiva. Existe muy poca evidencia respecto a los posibles beneficios a largo plazo de los programas de cribado poblacional de errores congénitos del metabolismo.</p>	
		<p><b>Acidemia metilmalónica:</b> Aunque el cribado parece disminuir la mortalidad inmediata, no existe evidencia directa que permita establecer conclusiones sobre sus efectos en la morbimortalidad a corto y largo plazo.</p>	≈

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo (2).		
Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento
¿Existe evidencia científica de suficiente calidad sobre la eficacia del cribado en cuanto a reducción de la mortalidad o la morbilidad?	<b>Acidemia propiónica:</b> Un estudio comparativo de pacientes diagnosticados de forma selectiva a partir de la clínica con pacientes diagnosticados a través de programas de cribado neonatal no mostró diferencias en el número de descompensaciones metabólicas ni de admisiones hospitalarias, lo que indica que aunque el cribado permite un diagnóstico temprano, no previene la aparición de crisis metabólicas. Tampoco hubo diferencias evidentes en el desarrollo cognitivo entre los pacientes de ambos grupos. Un estudio comparativo de pacientes diagnosticados a partir de un cribado selectivo tras presentar clínica, con pacientes diagnosticados a través de programas de cribado neonatal observó que la mortalidad fue menor en el grupo de cribado neonatal, pero sin alcanzar la significación estadística.	≈
	<b>Tirosinemia tipo I:</b> En el programa de cribado Australiano (Wilcken) muestra que los dos casos de TH1 diagnosticados clínicamente fallecen a los 6 años de edad por las complicaciones relacionadas con la enfermedad, en comparación con la cohorte de niños cribada, ninguno de los casos fallece y además presentan mejor desarrollo intelectual, escolar y físico. Además el estudio de Schulz indica que la sintomatología del único caso detectado desaparece completamente tras el inicio del tratamiento.	✓
¿Los beneficios previstos superan los potenciales riesgos?	El balance entre el beneficio y el daño de un programa de cribado es difícil de establecer. Por una parte están los beneficios directos sobre los recién nacidos detectados, y verdaderos positivos, en los que la detección presintomática pueda reducir la morbimortalidad y las posibles discapacidades asociadas a esas enfermedades, consiguiendo mejorar con ello su pronóstico vital. Dada la baja prevalencia de las enfermedades que estamos evaluando, el número de recién nacidos beneficiados sería muy pequeño. Por otro lado, la evidencia sobre los beneficios es de baja calidad y a veces sólo se dispone de evidencia indirecta. Otra cuestión es que no se dispone de información sobre los resultados de la detección precoz a largo plazo, al no disponer de estudios de suficiente tiempo de seguimiento. Otros beneficios a valorar serían los familiares o sociales, aunque existe un consenso importante sobre los programas de cribado en el sentido de que su justificación debe basarse únicamente en el beneficio directo sobre el recién nacido. Por otra parte, los daños derivados de un programa de cribado se concentran en los falsos positivos de las pruebas, que generan ansiedad y preocupación en los padres mientras no se obtienen los resultados definitivos, y que pueden persistir incluso aunque no se confirme la enfermedad. Pero sobre todo, el principal daño es el posible sobrediagnóstico y sobretatamiento derivados de la detección de formas leves o asintomáticas de la patología cribada. Las posibilidades de producir daño pueden afectar a un número muy elevado de recién nacidos y de sus familias. Sin embargo, en el caso de la MMA y PA, no se ha detectado un aumento de su incidencia a partir de la puesta en marcha de programas de cribado mediante MS/MS, lo que apunta a que el cribado no lleva a un sobrediagnóstico de formas leves que de otra forma no se diagnosticarían.	≈
¿Cuál es la población diana definida?	Los programas de detección precoz de enfermedades metabólicas en periodo neonatal tienen como población objetivo todos los neonatos del área de referencia, siendo habitual que el programa se ofrezca a todos los hospitales y maternidades públicas y privadas, para garantizar el acceso a todos los neonatos.	✓
¿Existe una evaluación económica del programa metodológicamente adecuada?	En líneas generales, y aunque con gran heterogeneidad en la metodología y los resultados, los estudios de evaluación económica existentes muestran que la espectrometría de masas en tándem es una tecnología coste-efectiva en el cribado de metabolopatías en comparación con las técnicas analíticas habituales y teniendo en cuenta los criterios internacionales comúnmente aceptados. Por otra parte, la detección de múltiples metabolopatías es más eficiente que el cribado de las mismas de forma individual, aunque llega un momento en que añadir más deja de ser rentable. Por último, cuando se realiza la evaluación económica de la inclusión de una o varias patologías a un programa de cribado no debe olvidarse el considerar la potencial reducción en la calidad de vida asociada a los resultados falsos positivos.	✓

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo (2).			
Principios de Cribado	Respuesta		Cumplimiento
El programa completo ¿es aceptable desde un punto de vista sanitario, social y ético?	Es posible asumir que los actuales programas de cribado desarrollados en nuestro país cuentan con gran aceptación, tanto por los profesionales como por el público en general. Por otra parte, es poco probable que una ampliación con las patologías evaluadas en este informe añada nuevas cuestiones jurídicas o sociales a las ya abordadas previamente. Sin embargo, debe tenerse siempre en cuenta la cuestión ética de que sólo se deben ofrecer aquellas pruebas que hayan demostrado un balance beneficio/riesgo favorable. La rareza de estos trastornos podría significar la consecución de pobres resultados en comparación con los recursos empleados y un balance entre verdaderos y falsos positivos menos favorable. Sin embargo, también hay que tener en cuenta que añadir tres patologías más a un programa de cribado determinado no tiene por qué ser tres veces más costoso o laborioso.		✓
¿Los resultados finales del programa están definidos y son medibles?	Los principales resultados de un programa de cribado de errores congénitos del metabolismo son los relativos a la reducción de la carga de la enfermedad (disminución de la mortalidad y morbilidad y aumento de la supervivencia y calidad de vida de las personas afectas). Es por ello imprescindible contar con aplicaciones informáticas específicas, compuestas de bases de datos relacionadas que permitan la grabación de los datos administrativos y de las pruebas de laboratorio y el análisis de los resultados del programa. Ello permitirá evaluar si las actividades o procesos desarrollados se ajustan a las necesidades de salud, tanto desde la perspectiva de la población como del sistema sanitario. Además, esta información servirá de ayuda para la medición de la consecución de objetivos, el establecimiento de prioridades y para la toma de decisiones. En el momento actual, existe heterogeneidad en la implantación de sistemas de información y en la medición de resultados en los programas de cribado de metabolopatías de las CC.AA.		≈
¿Es el programa factible dentro del Sistema Nacional de Salud?	Este punto hace referencia a que debe existir una valoración explícita del impacto que el programa de cribado tendrá en el sistema de salud en que se va a integrar. Precisar, por tanto, de una evaluación de la infraestructura y los recursos, tanto materiales como humanos, que requerirá y de la capacidad del sistema para absorber la carga de trabajo derivada del programa. Esta pregunta tiene enorme interés ante el cribado de nuevas patologías. Sin embargo, en el caso de los ECM y, en concreto, de las tres patologías evaluadas en este informe, la realidad es que su cribado ya se está realizando en el momento actual en varias CC.AA, en las que su implantación se ha visto facilitada por la disponibilidad de la técnica de espectrometría de masas en tándem y por la sencillez de la prueba de cribado, al utilizar incluso la misma muestra de sangre de talón que para otras patologías. Además, su impacto posterior al diagnóstico es pequeño debido a la baja incidencia de todas ellas. Otra cuestión es la implantación del cribado de estas u otras patologías en servicios de salud en los que no se dispone de la técnica de espectrometría, en las que a priori se desconoce su factibilidad.		≈

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

# 8 Bibliografía

1. Einöder Moreno M, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte I: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, homocistinuria, acidemia glutárica tipo I, acidemia isovalérica y deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga. Santiago de Compostela: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia; 2013.
2. Ministerio de Sanidad y Política Social. Documento Marco sobre Cribado Poblacional. Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública [Monografía en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010. [citado 4 feb 2014]. Disponible en: [http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/Cribado\\_poblacional.pdf](http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/Cribado_poblacional.pdf)
3. Paz Valiñas L, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Revisión sistemática. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007. Informe N°.: avalia-t. Num 2006/07.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network [Internet]. A guideline developer's handbook SIGN 50. Edinburgh: SIGN; 2012 [citado 11 dic 2012]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>.
5. Yu HC, Sloan JL, Scharer G, Brebner A, Quintana AM, Achilly NP, et al. An X-linked cobalamin disorder caused by mutations in transcriptional coregulator HCFC1. *Am J Hum Genet.* 2013;93(3):506-14.
6. Manoli I, Venditti CP. Methylmalonic Acidemia. En: Pagon RA, Adam MP, Bird TD eds. *GeneReviews* [Internet]. Seattle: University of Washington; 2010 [citado 13 ene 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>.
7. Institut National de la Santé et de la Recherche Medicale. Informes Periódicos de Orphanet - Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos. Nov 2013. [citado 13 ene 2014]. Disponible en: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia\\_de\\_las\\_enfermedades\\_raras\\_por\\_orden\\_alfabetico.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_orden_alfabetico.pdf).

8. Matsui SM, Mahoney MJ, Rosenberg LE. The natural history of the inherited methylmalonic acidemias. *N Engl J Med.* 1983;308(15):857-61.
9. Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, Dionisi-Vici C. Methylmalonic and propionic aciduria. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006;142C(2):104-12.
10. Giorgio AJ, Trowbridge M, Boone AW, Patten RS. Methylmalonic aciduria without vitamin B<sub>12</sub> deficiency in an adult sibship. *N Engl J Med.* 1976;295(6):310-3.
11. Shapira SK, Ledley FD, Rosenblatt DS, Levy HL. Ketoacidotic crisis as a presentation of mild (“benign”) methylmalonic acidemia. *J Pediatr.* 1991;119(1 Pt 1):80-4.
12. Ciani F, Donati MA, Tulli G, Poggi GM, Pasquini E, Rosenblatt DS, et al. Lethal late onset cblB methylmalonic aciduria. *Crit Care Med.* 2000;28(6):2119-21.
13. de Baulny HO, Benoist JF, Rigal O, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Methylmalonic and propionic acidemias: management and outcome. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(3):415-23.
14. Horster F, Baumgartner MR, Viardot C, Suormala T, Burgard P, Fowler B, et al. Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB). *Pediatr Res.* 2007;62(2):225-30.
15. Baumgartner ER, Viardot C. Long-term follow-up of 77 patients with isolated methylmalonic acidemia. *J Inherit Metab Dis.* 1995;18(2):138-42.
16. O’Shea CJ, Sloan JL, Wiggs EA, Pao M, Gropman A, Baker EH, et al. Neurocognitive phenotype of isolated methylmalonic acidemia. *Pediatrics.* 2012;129(6):e1541-51.
17. Heidenreich R, Natowicz M, Hainline BE, Berman P, Kelley RI, Hillman RE, et al. Acute extrapyramidal syndrome in methylmalonic acidemia: “metabolic stroke” involving the globus pallidus. *J Pediatr.* 1988;113(6):1022-7.

18. Korf B, Wallman JK, Levy HL. Bilateral lucency of the globus pallidus complicating methylmalonic acidemia. *Ann Neurol.* 1986;20(3):364-6.
19. Harting I, Seitz A, Geb S, Zwickler T, Porto L, Lindner M, et al. Looking beyond the basal ganglia: the spectrum of MRI changes in methylmalonic acidemia. *J Inher Metab Dis.* 2008;31(3):368-78.
20. Radmanesh A, Zaman T, Ghanaati H, Molaei S, Robertson RL, Zamani AA. Methylmalonic acidemia: brain imaging findings in 52 children and a review of the literature. *Pediatr Radiol.* 2008;38(10):1054-61.
21. Williams ZR, Hurley PE, Altiparmak UE, Feldon SE, Arnold GL, Eggenberger E, et al. Late onset optic neuropathy in methylmalonic and propionic acidemia. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(5):929-33.
22. D'Angio CT, Dillon MJ, Leonard JV. Renal tubular dysfunction in methylmalonic acidemia. *Eur J Pediatr.* 1991;150(4):259-63.
23. Pela I, Gasperini S, Pasquini E, Donati MA. Hyperkalemia after acute metabolic decompensation in two children with vitamin B<sub>12</sub>-unresponsive methylmalonic acidemia and normal renal function. *Clin Nephrol.* 2006;66(1):63-6.
24. Wong SN, Low LC, Lau YL, Nicholls J, Chan MY. Immunodeficiency in methylmalonic acidemia. *J Paediatr Child Health.* 1992;28(2):180-3.
25. Prada CE, Al Jasmi F, Kirk EP, Hopp M, Jones O, Leslie ND, et al. Cardiac disease in methylmalonic acidemia. *J Pediatr.* 2011;159(5):862-4.
26. Horster F, Garbade SF, Zwickler T, Aydin HI, Bodamer OA, Burlina AB, et al. Prediction of outcome in isolated methylmalonic acidurias: combined use of clinical and biochemical parameters. *J Inher Metab Dis.* 2009;32(5):630-9.
27. Fowler B, Leonard JV, Baumgartner MR. Causes of and diagnostic approach to methylmalonic acidurias. *J Inher Metab Dis.* 2008;31(3):350-60.
28. Lerner-Ellis JP, Tirone JC, Pawelek PD, Dore C, Atkinson JL, Watkins D, et al. Identification of the gene responsible for methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type. *Nat Genet.* 2006;38(1):93-100.

29. Horster F, Hoffmann GF. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of methylmalonic aciduria-recent advances and new challenges. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(10):1071-4.
30. Profitlich LE, Kirmse B, Wasserstein MP, Diaz GA, Srivastava S. High prevalence of structural heart disease in children with cblC-type methylmalonic aciduria and homocystinuria. *Mol Genet Metab.* 2009;98(4):344-8.
31. Andersson HC, Marble M, Shapira E. Long-term outcome in treated combined methylmalonic acidemia and homocystinemia. *Genet Med.* 1999;1(4):146-50.
32. Rosenblatt DS, Aspler AL, Shevell MI, Pletcher BA, Fenton WA, Seashore MR. Clinical heterogeneity and prognosis in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cblC). *J Inherit Metab Dis.* 1997;20(4):528-38.
33. Deodato F, Boenzi S, Rizzo C, Dionisi-Vici C. The clinical picture of early-onset cobalamin C defect (methylmalonic aciduria and homocystinuria). *J Paediatr Child Health.* 2007;17(S1):S57-S60.
34. Chace DH, DiPerna JC, Kalas TA, Johnson RW, Naylor EW. Rapid diagnosis of methylmalonic and propionic acidemias: quantitative tandem mass spectrometric analysis of propionylcarnitine in filter-paper blood specimens obtained from newborns. *Clin Chem.* 2001;47(11):2040-4.
35. Elpeleg O, Miller C, Hershkovitz E, Bitner-Glindzicz M, Bondi-Rubinstein G, Rahman S, et al. Deficiency of the ADP-forming succinyl-CoA synthase activity is associated with encephalomyopathy and mitochondrial DNA depletion. *Am J Hum Genet.* 2005;76(6):1081-6.
36. Chang PF, Huang SF, Hwu WL, Hou JW, Ni YH, Chang MH. Metabolic disorders mimicking Reye's syndrome. *J Formos Med Assoc.* 2000;99(4):295-9.
37. la Marca G, Malvagia S, Casetta B, Pasquini E, Donati MA, Zammarchi E. Progress in expanded newborn screening for metabolic conditions by LC-MS/MS in Tuscany: Update on methods to reduce false tests. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31:S395-S404.

38. Fernández-Lainez C, Aguilar-Lemus JJ, Vela-Amieva M, Ibarra-González I. Tandem mass spectrometry newborn screening for inborn errors of intermediary metabolism: Abnormal profile interpretation. *Curr Med Chem*. 2012;19(26):4511-22.
39. McHugh D, Cameron CA, Abdenur JE, Abdulrahman M, Adair O, Al Nuaimi SA, et al. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. *Genet Med*. 2011;13(3):230-54.
40. Programa gallego para la detección precoz de enfermedades endocrinas y metabólicas en periodo neonatal: comunicación personal (enero de 2014) del Servicio de Programas Poblacionales de Cribado de la Consellería de Sanidade (Xunta de Galicia, España).
41. Programa galego para a detección precoz de enfermidades endócrinas e metabólicas en período neonatal. Evolución e resultados 2012 (data de edición: xuño de 2013). Xunta de Galicia, Consellería de Sanidade, Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública, 2013.
42. Wilson C, Kerruish NJ, Wilcken B, Wiltshire E, Bendikson K, Webster D. Diagnosis of disorders of intermediary metabolism in New Zealand before and after expanded newborn screening: 2004-2009. *N Z Med J*. 2012;125(1348):42-50.
43. 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.
44. 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.
45. Lindner M, Gramer G, Haegi G, Fang-Hoffmann J, Schwab KO, Tacke U, et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases--report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:44.
46. Weisfeld-Adams JD, Morrissey MA, Kirmse BM, Salveson BR, Wasserstein MP, McGuire PJ, et al. Newborn screening and early

biochemical follow-up in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type, and utility of methionine as a secondary screening analyte. *Mol Genet Metab.* 2010;99(2):116-23.

47. 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.
48. Niu DM, Chien YH, Chiang CC, Ho HC, Hwu WL, Kao SM, et al. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(Suppl 2):S295-305.
49. 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.
50. Kasper DC, Ratschmann R, Metz TF, Mechtler TP, Moslinger D, Konstantopoulou V, et al. The national Austrian newborn screening program - eight years experience with mass spectrometry. Past, present, and future goals. *Wien Klin Wochenschr.* 2010;122(21-22):607-13.
51. 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.
52. 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.
53. Han L, Ye J, Qiu W, Gao X, Wang Y, Gu X. Newborn screening for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry in China. *Mol Gen Metab.* 2009;98 (1-2):18.
54. 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.
55. Gu X, Wang Z, Ye J, Han L, Qiu W. Newborn screening in China: phenylketonuria, congenital hypothyroidism and expanded screening. *Ann Acad Med Singapore.* 2008;37(12 Suppl):107-4.

56. Lindner M, Abdoh G, Fang-Hoffmann J, Shabeck N, Al-Sayrafi M, Al-Janahi M, et al. Implementation of extended neonatal screening and a metabolic unit in the State of Qatar: developing and optimizing strategies in cooperation with the Neonatal Screening Center in Heidelberg. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(4):522-9.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Schulze A, Lindner M, Kohlmuller D, Olgemoller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. *Pediatrics.* 2003;111(6 Pt 1):1399-406.
61. Zytkevicz 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.
62. Wiley V, Carpenter K, Wilcken B. Newborn screening with tandem mass spectrometry: 12 months' experience in NSW Australia. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;88(432):48-51.
63. 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.
64. Burgard P, Cornel M, Di Filippo F, Haege G, Hoffmann G, Lindner M, et al. Report on the practices of newborn screening for rare disorders

implemented in Member States of the European Union, Candidate, Potential Candidate and EFTA Countries. EU Tender “Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member States of the European Union” 2011. [citado 24 ene 2014]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/eahc/documents/news/Report\\_NBS\\_Current\\_Practices\\_20120108\\_FINAL.pdf](http://ec.europa.eu/eahc/documents/news/Report_NBS_Current_Practices_20120108_FINAL.pdf).

65. Chandler RJ, Zerfas PM, Shanske S, Sloan J, Hoffmann V, DiMauro S, et al. Mitochondrial dysfunction in mutant methylmalonic acidemia. *Faseb J*. 2009;23(4):1252-61.
66. de Keyser Y, Valayannopoulos V, Benoist JF, Batteux F, Lacailla F, Hubert L, et al. Multiple OXPHOS deficiency in the liver, kidney, heart, and skeletal muscle of patients with methylmalonic aciduria and propionic aciduria. *Pediatr Res*. 2009;66(1):91-5.
67. Pinar-Sueiro S, Martinez-Fernandez R, Lage-Medina S, Aldamiz-Echevarria L, Vecino E. Optic neuropathy in methylmalonic acidemia: the role of neuroprotection. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(suppl 3):S199-203.
68. McGuire PJ, Lim-Melia E, Diaz GA, Raymond K, Larkin A, Wasserstein MP, et al. Combined liver-kidney transplant for the management of methylmalonic aciduria: a case report and review of the literature. *Mol Genet Metab*. 2008;93(1):22-9.
69. Chakrapani A, Sivakumar P, McKiernan PJ, Leonard JV. Metabolic stroke in methylmalonic acidemia five years after liver transplantation. *J Pediatr*. 2002;140(2):261-3.
70. Lubrano R, Scoppi P, Barsotti P, Travasso E, Scateni S, Cristaldi S, et al. Kidney transplantation in a girl with methylmalonic acidemia and end stage renal failure. *Pediatr Nephrol*. 2001;16(11):848-51.
71. Hoffmann GF, von Kries R, Klose D, Lindner M, Schulze A, Muntau AC, et al. Frequencies of inherited organic acidurias and disorders of mitochondrial fatty acid transport and oxidation in Germany. *Eur J Pediatr*. 2004;163(2):76-80.
72. Chrastina P, Bartl J, Hornik P, Hladikova J, Koubikova H, Paulova M, et al. LCHAD deficiency - The most frequent fatty acid oxidation disorder in newborn screening in the Czech Republic. *Mol Gen Metab*. 2009;98 (1-2):106-7.

73. Blake A, Glass M, Thompson J, Weiss S, Hale S, Sniderman-King L, et al. Update of expanded newborn screening (NBS) in Washington state on unique panel of 28 conditions. *Mol Gen Metab.* 2009;98 (1-2):112-3.
74. Wilson C, Kerruish NJ, Wilcken B, Wiltshire E, Webster D. The failure to diagnose inborn errors of metabolism in New Zealand: the case for expanded newborn screening. *N Z Med J.* 2007;120(1262):U2727.
75. 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.
76. Feuchtbaum L, Lorey F, Faulkner L, Sherwin J, Currier R, Bhandal A, et al. California's experience implementing a pilot newborn supplemental screening program using tandem mass spectrometry. *Pediatrics.* 2006;117(5 Pt 2):S261-9.
77. la Marca G, Malvagia S, Pasquini E, Innocenti M, Donati MA, Zammarchi E. Rapid 2nd-tier test for measurement of 3-OH-propionic and methylmalonic acids on dried blood spots: reducing the false-positive rate for propionylcarnitine during expanded newborn screening by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem.* 2007;53(7):1364-9.
78. Chace DH, Hannon WH. Impact of second-tier testing on the effectiveness of newborn screening. *Clin Chem.* 2010;56(11):1653-5.
79. Fletcher JM, Gerace R, Bartlett B, Harrison JR, Ranieri E. Incorporating 2nd tier tandem mass spectrometry methylmalonic acid testing into routine expanded newborn screening reduces false positives. *Mol Genet Metab.* 2009;98:S108-9.
80. Matern D, Tortorelli S, Oglesbee D, Gavrilov D, Rinaldo P. Reduction of the false-positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second-tier tests: the Mayo Clinic experience (2004-2007). *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(4):585-92.
81. Shigematsu Y, Hata I, Tajima G. Useful second-tier tests in expanded newborn screening of isovaleric acidemia and methylmalonic aciduria. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(Suppl 2):S283-8.

82. Turgeon CT, Magera MJ, Cuthbert CD, Loken PR, Gavrilov DK, Tortorelli S, et al. Determination of total homocysteine, methylmalonic acid, and 2-methylcitric acid in dried blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem*. 2010;56(11):1686-95.
83. Dionisi-Vici C, Deodato F, Roschinger W, Rhead W, Wilcken B. 'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(2-3):383-9.
84. Desviat LR, Perez B, Perez-Cerda C, Rodriguez-Pombo P, Clavero S, Ugarte M. Propionic acidemia: mutation update and functional and structural effects of the variant alleles. *Mol Genet Metab*. 2004;83(1-2):28-37.
85. Huang CS, Sadre-Bazzaz K, Shen Y, Deng B, Zhou ZH, Tong L. Crystal structure of the alpha(6)beta(6) holoenzyme of propionyl-coenzyme A carboxylase. *Nature*. 2010;466(7309):1001-5.
86. Tahara T, Kraus JP, Ohura T, Rosenberg LE, Fenton WA. Three independent mutations in the same exon of the PCCB gene: differences between Caucasian and Japanese propionic acidemia. *J Inherit Metab Dis*. 1993;16(2):353-60.
87. Rodriguez-Pombo P, Hoenicka J, Muro S, Perez B, Perez-Cerda C, Richard E, et al. Human propionyl-CoA carboxylase beta subunit gene: exon-intron definition and mutation spectrum in Spanish and Latin American propionic acidemia patients. *Am J Hum Genet*. 1998;63(2):360-9.
88. Yorifuji T, Kawai M, Muroi J, Mamada M, Kurokawa K, Shigematsu Y, et al. Unexpectedly high prevalence of the mild form of propionic acidemia in Japan: presence of a common mutation and possible clinical implications. *Hum Genet*. 2002;111(2):161-5.
89. Carrillo-Carrasco N, Venditti C. Propionic Acidemia. En: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR eds. *GeneReviews* [Internet]. Seattle: University of Washington; 2012 [citado 13 ene 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>.

90. Pena L, Franks J, Chapman KA, Gropman A, Ah Mew N, Chakrapani A, et al. Natural history of propionic acidemia. *Mol Genet Metab.* 2012;105(1):5-9.
91. Haberlandt E, Canestrini C, Brunner-Krainz M, Moslinger D, Mussner K, Plecko B, et al. Epilepsy in patients with propionic acidemia. *Neuropediatrics.* 2009;40(3):120-5.
92. Pena L, Burton BK. Survey of health status and complications among propionic acidemia patients. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(7):1641-6.
93. Grunert SC, Mullerleile S, de Silva L, Barth M, Walter M, Walter K, et al. Propionic acidemia: neonatal versus selective metabolic screening. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(1):41-9.
94. Sass JO, Hofmann M, Skladal D, Mayatepek E, Schwahn B, Sperl W. Propionic acidemia revisited: a workshop report. *Clin Pediatr (Phila).* 2004;43(9):837-43.
95. Sutton VR, Chapman KA, Gropman AL, MacLeod E, Stagni K, Summar ML, et al. Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia. *Mol Genet Metab.* 2012;105(1):26-33.
96. Chapman KA, Gropman A, MacLeod E, Stagni K, Summar ML, Ueda K, et al. Acute management of propionic acidemia. *Mol Genet Metab.* 2012;105(1):16-25.
97. Chapman KA, Summar ML, Enns GM. Propionic acidemia: To liver transplant or not to liver transplant? *Pediatr Transplant.* 2012;16(3):209-10.
98. Sniderman King L, Trahms C, Scott CR. Tyrosinemia Type 1. En: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong C-T, Smith RJ, et al. eds. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 2006 [citado 06 feb 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1515/>.
99. Genetics home references. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2008 [citado 05 feb 2014]. Tyrosinemia. Disponible en: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition=tyrosinemia>

100. National Organization for Rare Disorders (NORD). Physician's Guide to Tyrosinemia Type 1. Danbury (CT): National Organization for Rare Disorders (NORD). Informe N°.: #1.
101. 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 05 feb 2014]. [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: [http://www.seqc.es/es/Publicaciones/2/18/Programas\\_de\\_cribado\\_neonatal\\_en\\_Espana:\\_actualizacion\\_y\\_propuestas\\_de\\_futuro/](http://www.seqc.es/es/Publicaciones/2/18/Programas_de_cribado_neonatal_en_Espana:_actualizacion_y_propuestas_de_futuro/)
102. Comité de Calidad AECNE. Programas de cribado neonatal en España. Madrid: aecne; 2012 [citado 05 feb 2014]. Disponible en: <http://aecne.es/pdf/datos2012.pdf>
103. Institut national de la santé et de la recherche medicale. Informes periódicos de Orphanet - Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos 2013; Disponible en: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia\\_de\\_las\\_enfermedades\\_raras\\_por\\_orden\\_alfabetico.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_orden_alfabetico.pdf).
104. The Human Gene Mutation Database. Biobase BIological Database; [citado 05 feb 2014]. FAH. Disponible en: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=FAH>
105. Scott CR. The genetic tyrosinemias. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet. 2006;142C:121-6.
106. Couce ML, Dalmau J, Del Toro M, Pintos-Morell G, Aldámiz-Echevarría L. Tyrosinemia type 1 in Spain: Mutational analysis, treatment and long-term outcome. Pediatr Int. 2011;53(6):985-9.
107. OMIN Online Mendelian Inheritance in Man. Baltimore (MD): OMIN; 2014 [citado 05 feb 2014]. Tyrosinemia, Type I [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://omim.org/entry/276700>
108. Roth KS. Tyrosinemia. New York (NY): Medscape; [citado 05 feb 2014]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/949816-overview>
109. Kennet A, Lane P, Fernhoff P, Hinton CF, Panny SR, Parks JS, et al. US Newborn Screening System Guidelines II: Follow-up of Children,

- Diagnosis, Management, and Evaluation. Statement of the Council of Regional Networks for Genetic Services (CORN). *J Pediatr*. 2000;137(4):s1-s47.
110. Kaye CI, Schaefer GB, Bull MJ, Enns GM, Gruen JR, Hersh JH, et al. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics*. 2006;118(3):e934-e63.
  111. Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard J, McKiernan P, Mitchell G, Monti L, et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(8).
  112. Couce ML, Aldámiz-Echevarría L, Baldellou A, Blasco J, Bueno MA, Dalmau J, et al. Recomendaciones y manejo de la tirosinemia hereditaria Tipo I o Tirosinemia hepatorenal. *An Pediatr (Barc)*. 2010;73 (5):279.e1-.e4.
  113. Perez-Cerda C, Del Toro M, Díaz M, Jara P. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la Tirosinemia tipo I o hepato-renal. Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo, ed. *Protocolos de Actuación AECOM: AECOM*. 2009:179-96.
  114. Porta G, Porta A, Miura I, Pugliese R, Danesi V, Fonseca E, et al. Effect of liver transplantation on outcome of children with tyrosinemia type 1 and hepatocelular carcinoma. *Liver Transpl*. 2011;17:S128.
  115. Dietzen DJ, Rinaldo P, Whitley RJ, Rhead WJ, Hannon WH, Garg UC, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Follow-Up Testing for Metabolic Disease Identified by Expanded Newborn Screening Using Tandem Mass Spectrometry; Executive Summary. *Clin Chem*. 2009;55(9):1615-26.
  116. Morrissey MA, Sunny S, Fahim A, Lubowski C, Caggana M. Newborn screening for Tyr-I: two years' experience of the New York State program. *Mol Genet Metab*. 2011;103(2):191-2.
  117. 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.
  118. University of Washington. *Byochemical genetics. Tyrosinemia*. Washington: University of Washington; 2004 [citado 05 feb 2014].

About tyrosinemia. Disponible en: <http://depts.washington.edu/tyros/abouttyr.htm>

119. European Medicines Agency. London: EMA; 2013 [citado 05 feb 2014]. Orfadin: EPAR - Product Information [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document\\_detail.jsp?webContentId=WC500049195&mid=WC0b01ac058009a3dc](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500049195&mid=WC0b01ac058009a3dc)
120. Arnon R, Annunziato R, Miloh T, Wasserstein M, Sogawa H, Wilson M, et al. Liver transplantation for hereditary tyrosinemia type I: analysis of the UNOS database. *Pediatr Transplant*. 2011;15(4):400-5.
121. Fagiuoli S, Daina E, D'Antiga L, Colledan M, Remuzzi G. Monogenic diseases that can be cured by liver transplantation. *J Hepatol*. 2013; 59(3):595-612.
122. Health Council of the Netherlands. Neonatal Screening. The Hague: Health Council of the Netherlands; 2005. Informe N°. 2005/11E.
123. Vallance H, Green C. What is the evidence that expanding the current newborn screening panel will provide clinical benefit to newborns? : BC Newborn Screening Advisory Committee (NSAC).
124. Zytkevicz TH, Sahai I, Rush A, Odewale A, Johnson D, Fitzgerald E, et al. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia-I by tandem mass spectrometry using pooled samples: a four-year summary by the New England newborn screening program. *Clin Biochem*. 2013;46(7-8):681-4.
125. Metz TF, Mechtler TP, Merk M, Gottschalk A, Lukacin R, Herkner KR, et al. Evaluation of a novel, commercially available mass spectrometry kit for newborn screening including succinylacetone without hydrazine. *Clin Chim Acta*. 2012;413(15-16):1259-64.
126. 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.
127. Ozben T. Expanded newborn screening and confirmatory follow-up testing for inborn errors of metabolism detected by tandem mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(1):157-76.

128. Turgeon C, Magera MJ, Allard P, Tortorelli S, Gavrilov D, Oglesbee D, et al. Combined newborn screening for succinylacetone, amino acids, and acylcarnitines in dried blood spots. *Clin Chem*. 2008;54(4):657-64.
129. Adam BW, Hall EM, Meredith NK, Lim TH, Haynes CA, De Jesus VR, et al. Performance of succinylacetone assays and their associated proficiency testing outcomes. *Clin Biochem*. 2012;45(18):1658-63.
130. Dhillon KS, Bhandal AS, Aznar CP, Lorey FW, Neogi P. Improved tandem mass spectrometry (MS/MS) derivatized method for the detection of tyrosinemia type I, amino acids and acylcarnitine disorders using a single extraction process. *Clin Chim Acta*. 2011;412(11-12):873-9.
131. Sander J, Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Holtkamp U, et al. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia: Tandem mass spectrometric quantification of succinylacetone. *Clin Chem*. 2006;52(3):482-7.
132. la Marca G, Malvagia S, Pasquini E, Innocenti M, Fernandez MR, Donati MA, et al. The inclusion of succinylacetone as marker for tyrosinemia type I in expanded newborn screening programs. *Rapid Commun. Mass Spectrom*. 2008;22(6):812-8.
133. Allard P, Grenier A, Korson M, et al. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia by tandem mass spectrometry: analysis of succinylacetone extracted from dried blood spots. *Clin Biochem*. 2004;37(11):1010-5.
134. Holme E, Lindstedt S. Nontransplant treatment of tyrosinemia. *Clin Liver Dis*. 2000;4:805-14.
135. Cosson MA, Benoist JF, Touati G, Dechaux M, Royer N, Grandin L, et al. Long-term outcome in methylmalonic aciduria: a series of 30 French patients. *Mol Genet Metab*. 2009;97(3):172-8.
136. Zwickler T, Lindner M, Aydin HI, Baumgartner MR, Bodamer OA, Burlina AB, et al. Diagnostic work-up and management of patients with isolated methylmalonic acidurias in European metabolic centres. *J Inher Metab Dis*. 2008;31(3):361-7.
137. Nogueira C, Aiello C, Cerone R, Martins E, Caruso U, Moroni I, et al. Spectrum of MMACHC mutations in Italian and Portuguese patients

with combined methylmalonic aciduria and homocystinuria, cb1C type. *Mol Genet Metab.* 2008;93(4):475-80.

138. 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.

# 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

#### **Centre for Reviews and Dissemination (HTA, DARE y NHSEED)**

- #1 (Neonat\*) AND (screen\*) FROM 2012 TO 2013
- #2 (newborn) AND (screen\*) FROM 2012 TO 2013
- #3 #1 OR #2
- #4 (mass) AND (spect\*) FROM 2012 TO 2013
- #5 (ms) AND (spect\*) FROM 2012 TO 2013
- #6 (tandem) AND (spect\*) FROM 2012 TO 2013
- #7 #4 OR #5 OR #6
- #8 #3 AND #7

#### **Cochrane library plus**

- #1 (NEONATAL SCREENING) OR (NEONAT\* SCREEN\*) OR (NEWBORN SCREEN\*) [2012 - 2013] #2 (INFANT ) OR (NEWBORN) [2012 - 2013]
- #3 MASS SCREENING [2012 - 2013]
- #4 #2 AND #3 [2012 - 2013]
- #5 #1 OR #4 [2012 - 2013]
- #6 (METABOLISM) AND (INBORN ERROR\*) [2012 - 2013]
- #7 INBORN ERROR\* [2012 - 2013]
- #8 #6 OR #7 [2012 - 2013]
- #9 #5 AND #8 [2012 - 2013]

- #10 (SPECTRUM ANALYSIS) AND (MASS) [2012 - 2013]
- #11 (MASS SPECT\*) OR (MS SPECT\*) OR (TANDEM MASS)  
[2012 - 2013]
- #12 #10 OR #11
- #13 #9 AND #12

## Bases de datos generales

### **MEDLINE (PubMed)**

- #20 #18 not #19 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2013/05/01
- #19 letter\* OR Conference\* OR Congress\* OR Editorial\* OR Note\* OR Meeting\* OR Proceeding\* Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2013/05/01
- #18 #11 AND #16 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2013/05/01
- #17 #11 AND #16
- #16 #12 OR #13 OR #14 OR #15
- #15 tandem mass
- #14 Ms spect\*
- #13 Mass spect\*
- #12 Spectrum analysis, mass
- #11 #7 AND #10
- #10 #8 OR #9
- #9 Inborn error\*
- #8 Metabolism, inborn errors
- #7 #1 OR #2 OR #3 OR #6
- #6 #4 AND #5
- #5 Infant, newborn
- #4 mass screening
- #3 Newborn\* screen\*
- #2 Neonat\* screen\*
- #1 Neonatal screening

### **EMBASE (ovid)**

- #1. exp newborn screening/
- #2. (neonat\* adj2 screen\*).af.

- #3. (newborn adj2 screen).af.
- #4. exp mass screening/
- #5. exp newborn/
- #6. 4 and 5
- #7. 1 or 2 or 3 or 6
- #8. exp inborn-error-of-metabolism/
- #9. (inborn adj2 error adj2 metabolism).af.
- #10. 8 or 9
- #11. 7 and 10
- #12. exp mass spectrometry/
- #13. (mass adj2 spect\*).af.
- #14. (ms adj2 spect\*).af.
- #15. (tandem adj2 mass).af.
- #16. 12 or 13 or 14 or 15
- #17. 11 and 16
- #18. Letter\* OR Conference\* OR Congress\* OR Editorial\* OR Note\*  
OR Meeting\* OR Proceeding\*
- #19. 17 not 18
- #20. limit 19 to yr="2012 - 2013"

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

- #10 AND #7 Refined by: [excluding] Document Types=(PROCEEDINGS PAPER OR MEETING ABSTRACT OR LETTER OR EDITORIAL MATERIAL)
- #12 Timespan=2012-01-01 - 2013-05-01
- #11 #10 AND #7
- #10 #8 AND #9
- #9 TS=spect\*
- #8 TS=(mass OR ms or tandem)
- #7 #6 AND #3
- #6 #5 AND #4
- #5 TS=metabolism
- #4 TS=(inborn error\*)
- #3 #2 AND #1
- #2 TS=screen\*
- #1 TS=(neonat\* OR newborn\*)

## **INAHTA**

Newborn OR neonatal OR inborn AND screening

## **2 Búsquedas específicas: acidemia metilmalónica**

Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas

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

- #1. (Acidemia methylmalonic) or (methylmalonic acid blood level) OR (Methylmalonic aciduria CblA type) or (Methylmalonic aciduria CblB type) or (Methylmalonic acidemia)
- #2. epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog\* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence
- #3. #1 AND #2

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

- #1. (Acidemia methylmalonic) or (methylmalonic acid blood level) OR (Methylmalonic aciduria CblA type) or (Methylmalonic aciduria CblB type) or (Methylmalonic acidemia)
- #2. epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog\* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence
- #3. #1 AND #2

### **Biblioteca Cochrane Plus**

- #1. ((acidemia methylmalonic) or (methylmalonic acid blood level) or (methylmalonic aciduria Cbla type) or (methylmalonic aciduria Cblb type) or (methylmalonic acidemia) or acidemia metilmalónica):ta

Bases de datos generales,

### **Medline (PubMed)**

- #1. “Methylmalonic aciduria CblA type” [Supplementary Concept] OR “Methylmalonic aciduria CblB type” [Supplementary Concept] OR “Methylmalonic acidemia” [Supplementary Concept] OR (Acidemia[TIAB] methylmalonic[TIAB]) OR (methylmalonic[TIAB] acid[TIAB] blood[TIAB] level[TIAB])
- #2. epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog\* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence
- #3. #1 AND #2

### **Embase (OVID)**

1. exp methylmalonic acidemia/ OR Acidemia methylmalonic.mp. or methylmalonic acid blood level.ti.ab. OR (“Methylmalonic aciduria CblA type” or “Methylmalonic aciduria CblB type” or “Methylmalonic acidemia”).ti.ab.
2. (epidemiology or morbidity or mortality or “survival analysis” or “disease susceptibility” or “disease progression” or “natural history” or epidemiolog\* or “genetic heterogeneity” or incidence or prevalence).mp.
3. #1 AND #2

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

- #1. Topic=(“Acidemia methylmalonic” or “methylmalonic acid blood level” OR “Methylmalonic aciduria CblA type” or “Methylmalonic aciduria CblB type” or “Methylmalonic acidemia”) OR Title=(“Acidemia methylmalonic” or “methylmalonic acid blood level” OR “Methylmalonic aciduria CblA type” or “Methylmalonic aciduria CblB type” or “Methylmalonic acidemia”)
- #2. Topic=(epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog\* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence) OR Title=(epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR

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

#3. #1 AND #2

### **Scopus (Elsevier)**

#1. (TITLE-ABS-KEY("Acidemia methylmalonic" OR "methylmalonic acid blood level" OR "methylmalonic aciduria hla type" OR "methylmalonic aciduria cell type" OR "Methylmalonic acidemia")) AND SUBJAREA(mult OR agri OR bioc OR immu OR neur OR phar OR mult OR medi OR nurs OR vete OR dent OR heal) AND (TITLE-ABS-KEY(epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog\* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence)

## **3 Búsquedas específicas: acidemia propiónica**

Bases de datos especializadas en Revisiones Sistemáticas

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

#1. (Acidemia methylmalonic) or (methylmalonic acid blood level) OR (Methylmalonic aciduria CblA type) or (Methylmalonic aciduria CblB type) or (Methylmalonic acidemia)

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

#3. #1 AND #2

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

#1. MeSH descriptor: [Propionic Acidemia] explode all trees OR (Propionic and (Acidemia\* or Acidaemia\*)) or Propionicaacidemia\* or Propionicaacidaemia\* or (("Propionyl-CoA Carboxylase" or "Propionyl CoA Carboxylase") and deficienc\*) or (Ketotic and (Glycinaemia\* or Glycinemia\* or Hyperglycinemia\*)) or (PCC Deficienc\*) or Propionicaaciduria\* or (Propionic aciduria\*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

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

### **Biblioteca Cochrane Plus**

- #1. “Propionic Acidemia” OR (Propionic AND (Acidemia\* OR Acidaemia\*)) OR Propionicacidemia\* OR Propionicaidaemia\* OR (“Propionyl-CoA Carboxylase” OR “Propionyl CoA Carboxylase”) AND deficienc\*) OR (Ketotic AND (Glycinaemia\* OR Glycinemia\* OR Hyperglycinemia\*)) OR (PCC Deficienc\*) OR Propionicaiduria\* OR (Propionic aciduria\*):TA

### Bases de Datos Generales

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

- #1. “Propionic Acidemia”[Mesh] OR (Propionic[TIAB] AND (Acidemia\*[TIAB] OR Acidaemia\*[TIAB])) OR Propionicacidemia\*[TIAB] OR Propionicaidaemia\*[TIAB] OR (“Propionyl-CoA Carboxylase”[TIAB] OR “Propionyl CoA Carboxylase”[TIAB]) AND deficienc\*[TIAB]) OR (Ketotic[TIAB] AND (Glycinaemia\*[TIAB] OR Glycinemia\*[TIAB] OR Hyperglycinemia\*[TIAB])) OR (PCC[TIAB] Deficienc\*[TIAB]) OR Propionicaiduria\*[TIAB] OR (Propionic aciduria\*[TIAB])
- #2. epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog\* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence
- #3. #1 AND #2

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

1. \*propionic acidemia/
2. Propionicacidemia\*.ti,ab.
3. Propionicaidaemia\*.ti,ab.
4. (“Propionyl-CoA Carboxylase” or “Propionyl CoA Carboxylase”) and deficienc\*).ti,ab.

5. (Ketotic and (Glycinaemia\* or Glycinemia\* or Hyperglycinemia\*)).ti,ab.
6. (PCC Deficienc\* or Propionicaciduria\* or Propionic aciduria\*). ti,ab.
7. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6
8. (epidemiology or morbidity or mortality or “survival analysis” or “disease susceptibility” or “disease progression” or “natural history” or epidemiolog\* or “genetic heterogeneity” or incidence or prevalence).mp.

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

- #1. Topic=(“Propionic Acidemia” OR (Propionic AND (Acidemia\* OR Acidaemia\*))) OR Propionicacidemia\* OR Propionicacidaemia\* OR ((“Propionyl-CoA Carboxylase” OR “Propionyl CoA Carboxylase”) AND deficienc\*) OR (Ketotic AND (Glycinaemia\* OR Glycinemia\* OR Hyperglycinemia\*)) OR (PCC Deficienc\*) OR Propionicaciduria\* OR (Propionic aciduria\*) OR Title=(“Propionic Acidemia” OR (Propionic AND (Acidemia\* OR Acidaemia\*))) OR Propionicacidemia\* OR Propionicacidaemia\* OR ((“Propionyl-CoA Carboxylase” OR “Propionyl CoA Carboxylase”) AND deficienc\*) OR (Ketotic AND (Glycinaemia\* OR Glycinemia\* OR Hyperglycinemia\*)) OR (PCC Deficienc\*) OR Propionicaciduria\* OR (Propionic aciduria\*)
- #2. Topic=(epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog\* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence) OR Title=(epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog\* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence)
- #3. #1 AND #2

### **Scopus (Elsevier)**

- #1. (TITLE-ABS-KEY(“Propionic Acidemia” OR (Propionic AND (Acidemia\* OR Acidaemia\*))) OR Propionicacidemia\* OR Propionicacidaemia\* OR ((“Propionyl-CoA Carboxylase” OR “Propionyl CoA Carboxylase”) AND deficienc\*) OR (Ketotic AND (Glycinaemia\* OR Glycinemia\* OR Hyperglycinemia\*)) OR (PCC Deficienc\*) OR Propionicaciduria\* OR (Propionic

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

## 4 Búsquedas específicas: Tirosinemia tipo I

Bases de datos especializadas en Revisiones Sistemáticas

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

1. (tyrosinemia\*) AND (“type I” OR hereditar\*)
2. epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog\* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence
3. #1 AND #2

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

- #1 MeSH descriptor: [Tyrosinemias] explode all trees
- #2 tyrosinemia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #3 #1 or #2
- #4 “type I” or hereditary:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #5 #3 and #4
- #6 epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog\* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence
- #7 #5 and #6

### **Biblioteca Cochrane Plus**

- #1. Tyrosinemia:TA
- #2. (EPIDEMIOLOGY OR MORBIDITY OR MORTALITY OR (SURVIVAL ANALYSIS) OR (DISEASE SUSCEPTIBILITY) OR (DISEASE PROGRESSION) OR (NATURAL HISTORY) OR EPIDEMIOLOG\* OR (GENETIC HETEROGENEITY) OR INCIDENCE OR PREVALENCE)

#3. #1 AND #2

## Bases de Datos Generales

### Medline (PubMed)

- #1. ((“Tyrosinemas”[Mesh] OR Tyrosinemia\*[TIAB]) AND (“type I”[TIAB] OR hereditar\*[TIAB]))
- #2. Hypertyrosinemia\*[TIAB]
- #3. “TYR I”[TIAB]
- #4. Fumarylacetoacetate [TIAB] AND [TIAB] hydrolase [TIAB] AND deficienc\*[TIAB]
- #5. #1 OR #2 OR #3 OR #4
- #6. epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog\* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence
- #7. #5 AND #6

### Embase (OVID)

1. \*tyrosinemia/
2. “Tyrosinemia\*:ti, ab, tw.
3. #1 OR #2
4. (“type I” or hereditar\*).ti, ab, tw.
5. #3 AND #4
6. (fumarylacetoacetate and hydrolase deficienc\*).tw.
7. #5 OR #6
8. (epidemiology or morbidity or mortality or “survival analysis” or “disease susceptibility” or “disease progression” or “natural history” or epidemiolog\* or “genetic heterogeneity” or incidence or prevalence).mp.
9. #7 AND #8

### Web of Science (WoK)

- #1. Topic=(Tyrosinemia\*) AND Topic=((“type I” or hereditar\*))
- #2. TI=(Tyrosinemia\*) AND TI=((“type I” or hereditar\*))
- #3. Topic=(fumarylacetoacetate hydrolase deficienc\*) OR Title=(fumarylacetoacetate hydrolase deficienc\*)

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

### **Scopus (Elsevier)**

- #1. (TITLE-ABS-KEY(hypertyrosinemia\* OR “TYR I” OR (fumarylacetoacetate AND hydrolase deficienc\*) OR (TITLE-ABS-KEY(tyrosinemia\* AND (“type I” OR hereditar\*))) OR (fumarylacetoacetate AND hydrolase deficienc\*))
- #2. (TITLE-ABS-KEY(epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog\* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence)
- #3. #1 AND #2



## Anexo 2. Niveles de evidencia de los estudios

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



## Anexo 3. Descripción de casos de acidemia metilmalónica aislada

- Hörster et al. (26) evaluaron mediante cuestionario 273 pacientes con acidemia metilmalónica nacidos entre 1960 y 2007 en 17 centros de 8 países europeos:
  - la media de edad al inicio de los síntomas fue de 2 semanas (rango: primera semana - 4,5 años); el 48% de los pacientes presentaron síntomas durante el período neonatal y el 60,8% debutaron con una crisis metabólica. En el 87,5% de los casos el diagnóstico se hizo en el cribado selectivo tras la aparición de síntomas y el resto, antes de la aparición de síntomas (en el 3,3% se hizo tras cribado neonatal y en el 9,2% restante, en el cribado familiar a partir del diagnóstico de un hermano afectado). La edad media al diagnóstico fue de 1 semana en el grupo de diagnosticados en fase presintomática (rango: diagnóstico prenatal a 1,5 años) y 7 semanas en los diagnosticados tras la aparición de síntomas (rango: 1 semana a 4 años).
  - Se analizó la presencia de complicaciones neurológicas en 220 pacientes. El 65% presentó retraso del desarrollo y el 55%, trastornos motores. El 17,2% sufrió un infarto metabólico; de ellos, el 79% eran no respondedores al tratamiento con vitamina B<sub>12</sub>. El mayor riesgo de retraso del desarrollo se dio en los no respondedores al tratamiento con vitamina B<sub>12</sub> y con inicio neonatal de los síntomas.
  - El diagnóstico en fase presintomática redujo el riesgo de retraso del desarrollo, así como la frecuencia y gravedad de discapacidad motora, de forma estadísticamente significativa. La respuesta al tratamiento con vitamina B<sub>12</sub> también redujo el riesgo de discapacidad de forma estadísticamente significativa. El riesgo de discapacidad motora fue mayor para el subtipo enzimático mut<sup>o</sup>. El 28% de los pacientes desarrolló insuficiencia renal crónica, a una edad media de 7,5 años (rango: 2 a 33 años). La incidencia fue menor en respondedores a vitamina B<sub>12</sub> (16% frente al 36% en no respondedores), y alta en el subtipo enzimático mut<sup>o</sup> (55%), aunque por razones de tamaño muestral solo las diferencias entre cohortes de nacimiento fueron estadísticamente significativas.

- Otras complicaciones detectadas en el estudio fueron: 60 pacientes presentaron un peso por debajo del percentil 3; 64 presentaron un retraso del crecimiento (definido como longitud por debajo del percentil 3); y 33, microcefalia (circunferencia craneal por debajo del percentil 3). 15 pacientes desarrollaron pancreatitis, que se complicó con diabetes insulino-dependiente en 3 casos. Por último, 4 pacientes presentaron cardiomiopatía (26).
- Cosson et al., en una serie de 30 pacientes con acidemia metilmalónica, no observaron diferencias en la incidencia de enfermedad renal crónica entre subgrupos enzimáticos, aunque la edad de inicio fue menor en los pacientes con mut<sup>o</sup> que en mut/CblA y la afectación fue más grave (135).
- En un estudio realizado en 2006 por Zwickler et al. (136) se recogió información de las prácticas diagnósticas en 16 centros metabólicos de 8 países europeos. Tras la determinación de ácidos orgánicos en orina mediante GC/MS, todos ellos realizaban el análisis de incorporación de propionato en fibroblastos y 6 centros realizaban además análisis de mutaciones.
  - En 10 centros la medición de la respuesta a vitamina B<sub>12</sub> se realizaba de forma protocolizada, pero existían grandes variaciones entre protocolos. La mayoría de los centros utilizaban la excreción urinaria de ácido metilmalónico como variable primaria para valorar la respuesta. Hay que tener en cuenta que deben controlarse muchos factores que pueden influir de forma marcada en los niveles de ácido metilmalónico en orina y provocar falsos positivos y falsos negativos, como la ingesta proteica o el estado catabólico.
  - En la mayoría se administraba hidroxicoalamina intramuscular (1mg), en 3 centros se empleaba hidroxicoalamina intravenosa (2-5 mg) y en 1 centro, cianocobalamina oral (1 mg). La interpretación también era variable, al considerarse una respuesta positiva la reducción del 30-90% de la excreción urinaria de ácido metilmalónico. 3 centros consideraron positiva una reducción de la concentración urinaria de ácido metilmalónico por debajo de 500 o 1000 mmol/mol creatinina. 7 centros recalcan la importancia de realizar la prueba en condiciones metabólicas estables, sin cambios en el tratamiento o en la dieta.

- La mayoría de centros usaban hidroxocobalamina en el tratamiento de los pacientes sensibles a vitamina B<sub>12</sub> y solo 2 empleaban cianocobalamina. La hidroxocobalamina se aplicaba por vía intramuscular (dosis media de 6 mg/semana; rango: 1-14 mg/semana) u oral (dosis media de 7 mg/semana; rango: 5-21 mg/semana). En 14 de los 16 centros se administraba a estos pacientes un suplemento con L-carnitina a una dosis media diaria de 100 mg/kg (rango: 30-100 mg/kg/día). Solo en 3 centros se empleaba la descontaminación intestinal con antibióticos no absorbibles. En los casos resistentes a vitamina B<sub>12</sub>, todos los centros administraban L-carnitina a una dosis media diaria de 100 mg/kg (rango: 50-200 mg/kg/día). 12 centros empleaban la descontaminación intestinal con antibióticos no absorbibles de forma continuada, 2 centros, de forma intermitente, y 2 no la administraban. 3 centros administraban hormona de crecimiento y 3, bicarbonato sódico.
  
- Las recomendaciones dietéticas de ingesta proteica en los casos resistentes a vitamina B<sub>12</sub> variaban entre centros. Las diferencias eran considerables para los niños pequeños, disminuían para los niños hasta los 10 años y aumentaban de nuevo hacia la edad adulta. El uso de suplementos de aminoácidos libres de precursores era variable. 2 centros no los empleaban; 2 no los administraban de inicio o empezaban con cantidades relativamente pequeñas en torno al 6% de la ingesta proteica total y las aumentaban a lo largo de los años, hasta el 20% aproximadamente en niños mayores y adultos. En los otros centros la proporción de aminoácidos sintéticos era relativamente estable en los diferentes grupos de edad y se situaba en torno al 40% de la ingesta proteica total. El aporte energético presentaba variaciones grandes entre centros, especialmente hasta los 3 años de edad. En 10 centros se administraban suplementos con micronutrientes y en 5, con electrolitos, a los casos resistentes a vitamina B<sub>12</sub>.
  
- La monitorización clínica, bioquímica y de imagen era también muy variable. En general a los niños de 0 a 6 meses de edad se les realizaba con frecuencia un examen físico y un control de laboratorio, mensualmente en 8 centros y trimestralmente en otros. La frecuencia disminuía con la edad; en la mayoría de los centros se realizaban cada 3 meses en el grupo de 0,5 a 3 años de edad y cada 6 meses en los niños mayores y adolescentes. En 10 centros se realizaban estudios de resonancia magnética cerebral

solo si estaba clínicamente indicado, y en 5 centros se realizaba un ecocardiograma anual a partir de los 5 años.

- En la mayoría de centros se analizaban los siguientes parámetros metabólicos: ácido metilmalónico en orina, perfil de acilcarnitinas en muestras de sangre seca, aminoácidos en plasma, carnitina en suero. En 7 centros no se analizaba el ácido metilmalónico en plasma, por no disponer del método. La mayoría de centros también analizaban lactato, gases en sangre capilar, hemograma, albúmina, urea y creatinina, y realizaban también controles del filtrado glomerular a partir del año de edad mediante diferentes métodos. De acuerdo con los autores de este estudio, se precisan protocolos estandarizados de diagnóstico, tratamiento y seguimiento, lo que se ve dificultado por la falta de evidencia científica sobre la eficacia de diferentes estrategias.

## Anexo 4. Descripción de casos de MMA tipo CblC\*

- Deodato et al. (33) publicaron una serie de 11 pacientes con acidemia metilmalónica y homocistinuria tipo CblC que presentaron clínica antes de cumplir 1 mes de vida y que fueron tratados con hidroxicoalamina (oral e intramuscular), betaína oral, suplemento de ácido fólico y carnitina (esta última solo en caso de niveles circulantes bajos). Del total de pacientes fallecieron dos y los 9 restantes, aunque mostraron un grado variable de mejoría clínica, presentaron un retraso del desarrollo mental asociado con alteraciones del comportamiento, hiperactividad o rasgos autistas. Las alteraciones bioquímicas mejoraron con el tratamiento en todos los casos, pero en ninguno se logró la normalización completa. No se observó correlación entre la edad al diagnóstico (retraso diagnóstico) y el grado de alteraciones clínicas y bioquímicas durante el seguimiento.
- En una serie de 50 casos, la media de edad en la presentación fue de 25,5 meses y la mediana de 1 mes (rango, desde el nacimiento a los 14 años) (32).
- En otra serie de 41 casos, la mediana de edad de presentación fue de 3 meses (rango entre 6 días y 25 años), de los que 36 debutaron en el primer año de vida (137).
- En una serie de 8 pacientes diagnosticados de acidemia metilmalónica y homocistinuria tipo CblC durante el primer año de vida y que fueron seguidos y tratados con hidroxicoalamina intramuscular (2 recibieron previamente cianocobalamina durante 6 y 85 semanas) y suplemento oral de carnitina, todos presentaron retraso del desarrollo mental en grado variable (valorado entre los 0,8 y los 5,9 años; mediana de 4,1 años). El tratamiento permitió controlar el ácido metilmalónico en sangre y la homocisteína libre en plasma (2 pacientes precisaron tratamiento con betaína por homocistinemia intermitente) y se produjo una mejoría del crecimiento en todos los pacientes (31).

\*Dado que la estrategia de búsqueda no se centró en la MMA+homocistinuria CblC, la descripción de casos es menos exhaustiva.



## Anexo 5. Descripción de casos de acidemia propiónica

- Sass et al. (94) estudiaron la evolución clínica de 49 pacientes con PA diagnosticados y tratados en 18 centros metabólicos de 6 países europeos. La información se recogió mediante cuestionario entre 1998 y 1999 y todos los pacientes habían sido detectados mediante cribado metabólico selectivo tras presentar clínica.
  - En el 86% de los casos, la sintomatología se inició en los primeros 90 días de vida (que se define como PA de inicio precoz), y en el 74% de estos, dentro de los 8 primeros días de vida. La media de edad de los pacientes con PA de inicio precoz en el momento del estudio era de 3,5 años (rango 0,25-38,0 años) y catorce de los pacientes incluidos estaban muertos en el momento de la recolección de datos (28,6% del total; 33,3% de los pacientes con inicio precoz). La muerte ocurrió habitualmente en el primer año de vida (media de edad de 0,58 años; rango 0,02-14,67).
  - El desarrollo cognitivo y neurológico estaba al menos levemente afectado en la mayoría de los casos. Solo se documentó un desarrollo normal en 2 niños en edad preescolar. Quince pacientes precisaban terapia ocupacional o educación especial, dos casos sufrieron un infarto metabólico que les causó la muerte, once de 36 pacientes para los que se dispuso de esta información presentaban signos de depresión de la médula ósea (en 4 se trataba de anemia aislada). La información sobre cardiomiopatía estaba disponible para 34 pacientes, de los que 2 (5,9%) estaban afectados. En ningún caso se detectó afectación de la función renal.
  - De los 5 casos de este estudio con PA de inicio tardío para los que existe información (edad media de inicio: 16 meses; rango 11-69 meses. Edad media en el momento del estudio: 11 años; rango: 1,75-33 años), solo un caso presentó más de una crisis metabólica (con 2 crisis). Dos pacientes presentaban un retraso leve del desarrollo neurológico. Todos estaban vivos en el momento del estudio.
  - De acuerdo con los autores del estudio, durante los 5 años transcurridos entre el período de estudio y su publicación, no hubo avances significativos en las recomendaciones terapéuticas ni en

lo relativo a los parámetros óptimos para el seguimiento a largo plazo. Según los autores, los datos de este estudio son representativos de una cohorte de pacientes en la etapa precribado.

- En un trabajo de Pena y Burton publicado en 2012 (92), se estudió la existencia de complicaciones y el nivel de desarrollo en una muestra de 58 casos de PA. El estudio se llevó a cabo mediante encuesta autoadministrada contestada por los pacientes o sus familiares y se realizó entre los miembros de la *Propionic Acidemia Foundation*, que en ese momento contaba aproximadamente con 110 miembros.
  - La edad de los participantes estaba entre 3 meses y 33 años, la mayoría entre 6 y 17 años. Siete individuos estaban muertos (12% del total de la muestra).
  - La causa más frecuente de muerte fue el fallo cardíaco y/o cardiomiopatía (71%). El 39% se diagnosticó en la primera semana de vida y el 22% del total fue detectado en el cribado neonatal. Aproximadamente, el 19% estaban diagnosticados de miocardiopatía y el 30% (de 50) tenían una historia de arritmias. El 18% habían padecido pancreatitis, el 60% de ellos de forma recurrente. El 62% (de 55) necesitaban un tubo entérico para su alimentación (de forma total o para suplementar la alimentación por boca). Un paciente había recibido un trasplante hepático.
  - En cuanto a las complicaciones neurológicas, el 41% de los participantes respondió haber sufrido convulsiones (5 de ellos solo durante la crisis metabólica inicial); el 18% (de 55), un infarto metabólico (2 tuvieron una recurrencia); el 18% (de 57) comunicaron evidencia de anomalías de los ganglios basales; el 13% (de 55), historia de trastorno del movimiento; el 11% (de 55), atrofia del nervio óptico.
  - El 31% (de 54) tenía una historia de leucopenia; el 17% (de 53), de trombocitopenia; el 32% (de 53), de anemia; y el 15% (de 53), de inmunodeficiencia (3 de ellos tratados periódicamente con inmunoglobulina intravenosa). El 9% (de 53) comunicaron un diagnóstico de trastornos del espectro autista y 2 casos, rasgos autistas sin un diagnóstico oficial. El 15% (de 53) tenían un diagnóstico de trastorno de déficit de atención o de trastorno de déficit de atención-hiperactividad. Los autores señalan que

estas dos patologías no se habían comunicado previamente en casos de PA.

- Veinte participantes (34% del total) respondieron haber sido diagnosticados después del primer mes de vida (rango: 3 meses-5 años). Las complicaciones en este grupo fueron: cardiomiopatía (26%), arritmia (28%), pancreatitis (10%), infarto metabólico (26%), atrofia del nervio óptico (22%), trastorno del movimiento (21%), y convulsiones (40%).



## Anexo 6. Tablas de evidencia

ESTUDIO	RESULTADOS																																																																																																																																																									
<p><b>Cita:</b> Programa gallego de cribado de metabopatías 2012. (40, 41).</p> <p><b>Lugar:</b> Galicia (España).</p> <p><b>Técnica:</b> MS/MS.</p> <p><b>Toma de muestra:</b> Hasta Dic 2002: 5<sup>a</sup>-8<sup>o</sup> día Dic 2002-2012: 3<sup>o</sup> día/48h tras 1<sup>a</sup> ingesta</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> &gt;30 (incluye MMA, PA Y TH 1)</p> <p><b>Cohorte:</b> Ver tabla.</p> <p><b>Proceso de análisis:</b> Al laboratorio llega 1 muestra de sangre y orina en papel, por cada niño. Si 1<sup>a</sup> muestra: resultado de acilcarnitinas y/o aminoácidos en la muestra sangre impregnada en papel: ALTERADO, se reanaliza la 1<sup>a</sup> muestra de sangre por duplicado y se analiza por MS/MS las acilcarnitinas, aminoácidos y ácidos orgánicos en la muestra de orina impregnada en papel. Con la información de ambos análisis los resultados pueden ser: - NORMAL: Se informa a la familia. - NO CONCLUYENTE: Solicitud de nueva muestra de sangre y orina. A esta 2<sup>a</sup> muestra se le hace directamente sangre y orina para tener los dos resultados y concluir ALTAMENTE SOSPECHOSO DE PATOLOGÍA: Se remite a la Unidad de diagnóstico y tratamiento.</p>	<p><b>Resultados:</b></p> <p><b>Número de nacimientos en Galicia. Número de neonatos participantes. Tasa de participación. N° de neonatos analizados por TMS. Período 2001-2012.</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>2000</th> <th>2001</th> <th>2002</th> <th>2003</th> <th>2004</th> <th>2005</th> <th>2006</th> <th>2007</th> <th>2008</th> <th>2009</th> <th>2010</th> <th>2011</th> <th>2012</th> <th>TOTAL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>N° de nacimientos</b></td> <td>19 463</td> <td>19 393</td> <td>19 337</td> <td>20 243</td> <td>20 654</td> <td>21 136</td> <td>21 450</td> <td>21 786</td> <td>23 238</td> <td>22 614</td> <td>22 039</td> <td>21 603</td> <td>21 077</td> <td><b>274 033</b></td> </tr> <tr> <td><b>RN participantes</b></td> <td>19 201</td> <td>19 139</td> <td>19 180</td> <td>20 150</td> <td>20 404</td> <td>20 989</td> <td>21 229</td> <td>21 672</td> <td>23 106</td> <td>22 523</td> <td>22 031</td> <td>21 588</td> <td>21 071</td> <td><b>272 283</b></td> </tr> <tr> <td><b>% Participación</b></td> <td>98,65</td> <td>98,69</td> <td>99,19</td> <td>99,54</td> <td>98,79</td> <td>99,30</td> <td>98,97</td> <td>99,48</td> <td>99,43</td> <td>99,60</td> <td>99,96</td> <td>99,93</td> <td>99,97</td> <td><b>99,33</b></td> </tr> <tr> <td><b>RN analizados por MS/MS</b></td> <td>19 201</td> <td>19 139</td> <td>19 180</td> <td>20 150</td> <td>20 404</td> <td>20 989</td> <td>21 229</td> <td>21 672</td> <td>23 106</td> <td>22 523</td> <td>22 031</td> <td>21 588</td> <td>21 071</td> <td><b>272 283</b></td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Umbral detección µmol/L</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>MMA</td> <td>---</td> <td>253 082</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>---</td> <td>253 082</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>TH 1</td> <td>Tyr ≥ 175</td> <td>272 283</td> <td>272 280</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>---</td> <td>66</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>99,9</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Período Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección µmol/L</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">España (Galicia)</td> <td rowspan="3">2001-2011</td> <td rowspan="3">Hasta Dic 2002: 5<sup>a</sup>-8<sup>o</sup> día Dic 2002-2011: 3<sup>o</sup> día/48h tras 1<sup>a</sup> ingesta</td> <td>MMA</td> <td>---</td> <td>Global: 4 Aislada: 2</td> <td rowspan="2">253 082</td> <td>1:63 271</td> <td>1,58</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>---</td> <td><b>3</b></td> <td>253 082</td> <td>1:84 361</td> <td>1,19</td> </tr> <tr> <td>TH 1</td> <td><b>TYR ≥ 175 SCA</b></td> <td><b>3</b></td> <td>272 283</td> <td>1:90 761</td> <td>1,10</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>MMA:</b> Un caso fue éxitus a los 2 meses de vida tras un episodio de descompensación metabólica motivado por una sepsis. Otro caso presenta acidemia metilmalónica con homocistinuria. Durante este periodo hubo 5 diagnósticos de MMA por niveles elevados de MMA en orina que no se pudo confirmar por cultivo de fibroblastos o por genética.</p> <p><b>PA:</b> Dos casos presentaron sintomatología grave en los primeros días de vida, previo a la detección por cribado. Fueron éxitus a los 4 meses y al año de vida por episodios de descompensación metabólica.</p> <p><b>TH1:</b> A partir del 2008 introducen la cuantificación de la SUAC. Un caso presentaba en el momento de la detección, disfunción tubular renal con nefrocalificaciones y elevación de transaminasas. FN: presenta en el momento del cribado tyr normal pero al mes de vida debuta con sintomatología clínica de fallo agudo siendo éxitus por esa causa. Desde el año 2000 hasta diciembre de 2012 se detectaron 295 casos de tirosinemia transitoria</p>		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	TOTAL	<b>N° de nacimientos</b>	19 463	19 393	19 337	20 243	20 654	21 136	21 450	21 786	23 238	22 614	22 039	21 603	21 077	<b>274 033</b>	<b>RN participantes</b>	19 201	19 139	19 180	20 150	20 404	20 989	21 229	21 672	23 106	22 523	22 031	21 588	21 071	<b>272 283</b>	<b>% Participación</b>	98,65	98,69	99,19	99,54	98,79	99,30	98,97	99,48	99,43	99,60	99,96	99,93	99,97	<b>99,33</b>	<b>RN analizados por MS/MS</b>	19 201	19 139	19 180	20 150	20 404	20 989	21 229	21 672	23 106	22 523	22 031	21 588	21 071	<b>272 283</b>	ECM	Umbral detección µmol/L	Población cribada	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	MMA	---	253 082										PA	---	253 082										TH 1	Tyr ≥ 175	272 283	272 280	2	1	0	---	66	100	100	99,9	Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección µmol/L	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN	España (Galicia)	2001-2011	Hasta Dic 2002: 5 <sup>a</sup> -8 <sup>o</sup> día Dic 2002-2011: 3 <sup>o</sup> día/48h tras 1 <sup>a</sup> ingesta	MMA	---	Global: 4 Aislada: 2	253 082	1:63 271	1,58	PA	---	<b>3</b>	253 082	1:84 361	1,19	TH 1	<b>TYR ≥ 175 SCA</b>	<b>3</b>	272 283	1:90 761	1,10
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	TOTAL																																																																																																																																												
<b>N° de nacimientos</b>	19 463	19 393	19 337	20 243	20 654	21 136	21 450	21 786	23 238	22 614	22 039	21 603	21 077	<b>274 033</b>																																																																																																																																												
<b>RN participantes</b>	19 201	19 139	19 180	20 150	20 404	20 989	21 229	21 672	23 106	22 523	22 031	21 588	21 071	<b>272 283</b>																																																																																																																																												
<b>% Participación</b>	98,65	98,69	99,19	99,54	98,79	99,30	98,97	99,48	99,43	99,60	99,96	99,93	99,97	<b>99,33</b>																																																																																																																																												
<b>RN analizados por MS/MS</b>	19 201	19 139	19 180	20 150	20 404	20 989	21 229	21 672	23 106	22 523	22 031	21 588	21 071	<b>272 283</b>																																																																																																																																												
ECM	Umbral detección µmol/L	Población cribada	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																																																																																																																															
MMA	---	253 082																																																																																																																																																								
PA	---	253 082																																																																																																																																																								
TH 1	Tyr ≥ 175	272 283	272 280	2	1	0	---	66	100	100	99,9																																																																																																																																															
Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección µmol/L	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN																																																																																																																																																		
España (Galicia)	2001-2011	Hasta Dic 2002: 5 <sup>a</sup> -8 <sup>o</sup> día Dic 2002-2011: 3 <sup>o</sup> día/48h tras 1 <sup>a</sup> ingesta	MMA	---	Global: 4 Aislada: 2	253 082	1:63 271	1,58																																																																																																																																																		
			PA	---	<b>3</b>		253 082	1:84 361	1,19																																																																																																																																																	
			TH 1	<b>TYR ≥ 175 SCA</b>	<b>3</b>	272 283	1:90 761	1,10																																																																																																																																																		

ESTUDIO	RESULTADOS															
<p><b>Cita:</b> Juan Fita et al. (2012).</p> <p><b>Lugar:</b> Murcia.</p> <p><b>Técnica:</b> MS/MS en muestra de sangre en papel. (Derivatización como butilésteres).</p> <p><b>Toma de muestra:</b> Al 3º día de vida o a las 48 horas tras iniciar la ingesta. Cuando el resultado en un 1º análisis era positivo se repetía por duplicado, tomando como resultado la media de las 3 determinaciones. Si ésta estaba por encima del punto de corte, se solicitaba una 2ª muestra. Si su resultado era positivo, se solicitaba una nueva muestra para confirmación diagnóstica. Se excluyeron las muestras que no superaban unos criterios mínimos de calidad (cantidad insuficiente de sangre, muestras coaguladas, sobresaturadas o con anillos de suero); se solicitaba una nueva muestra.</p> <p><b>Cohorte:</b> <b>71 595 recién nacidos</b> cribados entre <b>marzo de 2007 y octubre de 2010</b>. Análisis confirmatorios: No especificado para MMA ni PA. Para el análisis de ácidos orgánicos en orina se empleó un cromatógrafo de gases acoplado a un espectrómetro de masas.</p>	<p><b>Puntos de corte:</b> Especificado para MMA; no se hace referencia a PA: C3: 3,0 µM (p95,4); C3/C2: 0,14 (p92)</p> <table border="1" data-bbox="820 419 1627 543"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MMA</td> <td>9</td> <td>1:7955</td> <td>12,57</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>0</td> <td>--</td> <td>--</td> </tr> </tbody> </table> <p>Se detectaron 9 casos de MMA. Tasa de detección: 1:7955. Tasa por 100 000 RN: 12,57. FN: 1. No se detectaron casos de PA.</p> <p>2 casos de MMA murieron poco tiempo después de ser diagnosticados y otro tuvo vómitos y síntomas clínicos de descompensación metabólica a los 23 meses de edad tras un episodio de fiebre. El resto permanecieron asintomáticos.</p> <p>Según los autores, la alta tasa de detección de MMA podría explicarse por los altos niveles de inmigración</p> <p>Se diagnosticó a una madre vegetariana con déficit de cobalamina cuyo hijo presentaba altos valores de C3 en sangre y a un caso de MMA en el asesoramiento genético familiar de un caso detectado en el cribado.</p>				ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	MMA	9	1:7955	12,57	PA	0	--	--
ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN													
MMA	9	1:7955	12,57													
PA	0	--	--													

ESTUDIO	RESULTADOS																																																																				
<p><b>Cita:</b> Lund et al. (2012). (43).</p> <p><b>Lugar:</b> Dinamarca, Islas Feroe y Groenlandia.</p> <p><b>Técnica:</b> MS/MS.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 Feb 2002- 30 Jun 2003: SciEx API2000</li> <li>1 Jul 2003 - 1 Feb 2009: PerkinElmer NeoGram Amino acids and acylcarnitines tandem mass spectrometry kit (MS-8970EY)</li> <li>2 Feb 2009- 31 Mar 2011: PerkinElmer NeoBase non-derivatized MS/MS kit™ (3040-0010) que incluye el análisis de SUAC. Waters Micromass Quattro micro™ tandem mass spectrometers. Software SpecimentGate™, PerkinElmer.</li> </ul> <p><b>Toma de muestra:</b> 4º-9º día (mediana 5 días) en periodo piloto (2002-2009). 2º-3º día (mediana 2,5 días) en periodo de cribado (2009-2011). En los RN prematuros se repitió el test en la semana 32 de gestación o cuando se iniciaba la alimentación oral.</p> <p>Patologías cribadas: 22 (incluye MMA, PA Y TH 1)</p> <p><b>Cohorte:</b> <b>504 049 RN cribados</b> <b>Desde 1 Feb de 2002 a 31 Mar 2011.</b></p> <p>También se recogen datos de 82 930 RN nacidos en ese mismo periodo y no cribados. &lt;1% RN declinaron screening</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>MMA/PA:</b> ácidos orgánicos urinarios, acilcarnitinas plasmáticas, Aas plasmáticos, ADN, incorporación de propionato en fibroblastos.</li> <li><b>TH1:</b> ácidos orgánicos urinarios, Aas plasmáticos y ADN.</li> </ul>	<p><b>Resultados:</b> Se detectaron 114 casos de alguna metabolopatía y 190 FP. De los VP, 102 fueron de RN y 12 de madres. VPP global: 37% y tasa de falsos positivos del 0,038%. Frecuencia global para todas las metabolopatías: 1:4 421. Especificidad global: 99,99% y sensibilidad global: 92%. Resultados del test disponibles: Antes de Feb 2009: en 2-7 días; Después de Feb 2009: 2-3 días Entre los 102 VP no hubo ningún fallecimiento, y el 94% no presentaron secuelas significativas en la última revisión.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Período Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección <math>\mu\text{mol/L}</math></th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Dinamarca, Islas Feroe y Groenlandia</td> <td rowspan="2">2002-2011</td> <td rowspan="2">Antes de Feb 2009: 4º-9º día (mediana=5) Después: 2º-3º día (mediana 2,5 días)</td> <td>MMA</td> <td>Al inicio: C3&gt;5,1; C3/C2&gt;0,35 o C4DC&gt;0,4U Al final:C3&gt;6,0; C3/C2&gt;0,25</td> <td>Global: 3 Aislada: 3</td> <td>504 049</td> <td>1:168 016</td> <td>0,60</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>Al inicio: C3&gt;5,1; C3/C2&gt;0,35 o C4DC&gt;0,4U Al final:C3&gt;6,0; C3/C2&gt;0,25</td> <td>2</td> <td>504 049</td> <td>1:252 025</td> <td>0,40</td> </tr> <tr> <td>2009-2011</td> <td>TH 1</td> <td>SUAC &gt; 2,1</td> <td>1</td> <td>140 565</td> <td>1:140 565</td> <td>0,71</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>MMA</td> <td>---</td> <td>5</td> <td>3</td> <td>49</td> <td>0,01</td> <td>50</td> <td rowspan="2">99,99</td> <td rowspan="2">9,26</td> <td rowspan="2">&gt;99,99</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>---</td> <td>---</td> <td>---</td> <td>---</td> <td>---</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>TH 1</td> <td>140 564</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>---</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>% asintomáticos al diagnóstico:</b> MMA/PA: 40%; TH 1: 100%</p> <p><b>% sin secuelas significativas en última revisión:</b> MMA/PA: 80%; TH 1: 100%</p> <p><b>MMA/PA:</b> FP: 49 (43 sin alteraciones clínicas ni bioquímicas en el proceso diagnóstico, 3 con insuficiencia hepática transitoria, 1 con iminoglicinuria benigna (trastorno metabólico consecuencia de un defecto en la reabsorción de la prolina, la hidroxiprolina y la glicina en el tubo renal), 1 con dismorfia de etiología desconocida y 1 prematuro). FN: 3 casos de MMA (1 no respondedor a vitamina B<sub>12</sub> de causa desconocida; 2 casos con déficit de metilmalonil-CoA epimerasa, ambos con metabolitos característicos de MMA en plasma y orina, aunque el ácido metilmalónico en orina solo estaba levemente aumentado, y una incorporación anormal de propionato en fibroblastos). Descripción de los casos: 2 casos de MMA se diagnosticaron antes del inicio de los síntomas (subtipos CbA y CbB). El otro (subtipo mut.) debutó a los 2 días de edad con una descompensación metabólica, antes de disponer de los resultados de cribado. Un caso de PA debutó también antes de disponer de los resultados de cribado, con una descompensación metabólica a los 4 días de edad. Para el otro paciente con PA se obtuvo un resultado positivo tras un primer análisis negativo a causa de un fallo técnico. Debutó a los 6 meses de edad con una descompensación metabólica, que originó un retraso en el desarrollo. 4 de los 5 casos detectados a través del cribado presentaron un desarrollo psicomotor normal y un desarrollo normal para su edad en el último seguimiento.</p> <p><b>TH 1:</b> El cribado de la TH1 se inició en feb de 2009. Sólo se detectó un caso. No hubo resultados FP o FN.</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	Dinamarca, Islas Feroe y Groenlandia	2002-2011	Antes de Feb 2009: 4º-9º día (mediana=5) Después: 2º-3º día (mediana 2,5 días)	MMA	Al inicio: C3>5,1; C3/C2>0,35 o C4DC>0,4U Al final:C3>6,0; C3/C2>0,25	Global: 3 Aislada: 3	504 049	1:168 016	0,60	PA	Al inicio: C3>5,1; C3/C2>0,35 o C4DC>0,4U Al final:C3>6,0; C3/C2>0,25	2	504 049	1:252 025	0,40	2009-2011	TH 1	SUAC > 2,1	1	140 565	1:140 565	0,71	ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	MMA	---	5	3	49	0,01	50	99,99	9,26	>99,99	PA	---	---	---	---	---	100	TH 1	140 564	1	0	0	---	100	100	100	100
Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																													
Dinamarca, Islas Feroe y Groenlandia	2002-2011	Antes de Feb 2009: 4º-9º día (mediana=5) Después: 2º-3º día (mediana 2,5 días)	MMA	Al inicio: C3>5,1; C3/C2>0,35 o C4DC>0,4U Al final:C3>6,0; C3/C2>0,25	Global: 3 Aislada: 3	504 049	1:168 016	0,60																																																													
			PA	Al inicio: C3>5,1; C3/C2>0,35 o C4DC>0,4U Al final:C3>6,0; C3/C2>0,25	2	504 049	1:252 025	0,40																																																													
	2009-2011	TH 1	SUAC > 2,1	1	140 565	1:140 565	0,71																																																														
ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																																												
MMA	---	5	3	49	0,01	50	99,99	9,26	>99,99																																																												
PA	---	---	---	---	---	100																																																															
TH 1	140 564	1	0	0	---	100	100	100	100																																																												

ESTUDIO	RESULTADOS																																																																								
<p><b>Cita:</b> Lindner et al. (2011). (45)</p> <p><b>Lugar:</b> Alemania (3 estados)</p> <p><b>Laboratorio y técnica:</b> Centro NBS de la Universidad de Heidelberg. MS/MS.</p> <p><b>Toma de muestra:</b> &lt;2002: 3-5 días de vida ≥2002: 36-72 h</p> <p>En los prematuros (&lt;32 semanas) se tomaba también una segunda muestra al mes de vida.</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> 36 ECM cribados en total: entre ellas, MMA, PA y TH 1.</p> <p><b>Cohorte:</b> <b>1 804 195 RN</b></p> <p><b>Desde 1999 hasta 2009</b></p> <p><b>Proceso cribado:</b> 5 etapas secuenciales: muestra de sangre, resultado del 1º cribado, inicio del test de confirmación, confirmación del resultado, inicio del tratamiento.</p> <p><b>Clasificación muestras:</b> VP sólo si el 1º y 2º test son +. Si existe discrepancia (1ª muestra &gt;30% del punto de corte y 2ª muestra normal) entre ellas se toma una 3ª muestra y se usa la media de ambos.</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> <u>MMA/Cbl</u>: perfil de ácidos orgánicos en orina +/- concentraciones plasmáticas anormales de homocisteína y metionina (estudios complementarios en fibroblastos) <u>PA</u>: perfil de ácidos orgánicos en orina <u>TH1</u>: elevación de SUAC en orina</p>	<p><b>Resultados:</b> En 377 casos se recomendó el diagnóstico de confirmación, y se confirmaron 373 casos de algún ECM. Hubo 4 sospechas de ECM que no pudieron ser confirmadas debido a muerte prematura (1 TH1) o por pérdida de seguimiento (1 MMA). 11 pacientes presentaron clínica antes de obtener los resultados del cribado. FN 0. 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 período.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Período Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección <math>\mu\text{mol/L}</math></th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">2002-2011</td> <td rowspan="2">Antes de Feb 2009: 4º-9º día (mediana=5) Después: 2º-3º día (mediana 2,5 días)</td> <td>MMA</td> <td>Al inicio: C3&gt;5,1; C3/C2&gt;0,35 o C4DC&gt;0,4U Al final:C3&gt;6,0; C3/C2&gt;0,25</td> <td>Global: 3 Aislada: 3</td> <td rowspan="2">504 049</td> <td rowspan="2">1:168 016</td> <td rowspan="2">0,60</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>Al inicio: C3&gt;5,1; C3/C2&gt;0,35 o C4DC&gt;0,4U Al final:C3&gt;6,0; C3/C2&gt;0,25</td> <td>2</td> <td>504 049</td> <td>1:252 025</td> <td>0,40</td> </tr> <tr> <td>2009-2011</td> <td></td> <td>TH 1</td> <td>SUAC &gt; 2,1</td> <td>1</td> <td>140 565</td> <td>1:140 565</td> <td>0,71</td> </tr> </tbody> </table> <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>MMA</td> <td rowspan="3">1 084 195</td> <td>---</td> <td>4</td> <td>---</td> <td>---</td> <td>---</td> <td>100</td> <td>99,99</td> <td>9,26</td> <td>&gt;99,99</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>---</td> <td>4</td> <td>---</td> <td>---</td> <td>---</td> <td>100</td> <td>--</td> <td>--</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>TH 1</td> <td>1 084 193</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>---</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Descripción de los casos:</b> <b>MMA:</b> 4 diagnosticados. 1 caso de Cbl C debutó a los 3 días de edad, antes de tomar la muestra para cribado (a los 5 días). El diagnóstico e inicio de tratamiento se realizaron el día 5, antes de disponer de los resultados de cribado (a los 15 días). 1 sospecha de MMA en el cribado no pudo ser confirmada por pérdida de seguimiento. <b>PA:</b> 4 diagnosticados. En uno de ellos la clínica comenzó el mismo día en que se tomó la muestra para cribado (3 días de vida); el diagnóstico e inicio de tratamiento se hicieron ese mismo día. Ningún caso de MMA o PA falleció. <b>TH1:</b> 2 diagnosticados.</p>	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	2002-2011	Antes de Feb 2009: 4º-9º día (mediana=5) Después: 2º-3º día (mediana 2,5 días)	MMA	Al inicio: C3>5,1; C3/C2>0,35 o C4DC>0,4U Al final:C3>6,0; C3/C2>0,25	Global: 3 Aislada: 3	504 049	1:168 016	0,60	PA	Al inicio: C3>5,1; C3/C2>0,35 o C4DC>0,4U Al final:C3>6,0; C3/C2>0,25	2	504 049	1:252 025	0,40	2009-2011		TH 1	SUAC > 2,1	1	140 565	1:140 565	0,71	ECM	Población cribada	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	MMA	1 084 195	---	4	---	---	---	100	99,99	9,26	>99,99	PA	---	4	---	---	---	100	--	--	--	TH 1	1 084 193	2	0	0	---	100	100	100	100
Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																																		
2002-2011	Antes de Feb 2009: 4º-9º día (mediana=5) Después: 2º-3º día (mediana 2,5 días)	MMA	Al inicio: C3>5,1; C3/C2>0,35 o C4DC>0,4U Al final:C3>6,0; C3/C2>0,25	Global: 3 Aislada: 3	504 049	1:168 016	0,60																																																																		
		PA	Al inicio: C3>5,1; C3/C2>0,35 o C4DC>0,4U Al final:C3>6,0; C3/C2>0,25	2				504 049	1:252 025	0,40																																																															
2009-2011		TH 1	SUAC > 2,1	1	140 565	1:140 565	0,71																																																																		
ECM	Población cribada	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																																															
MMA	1 084 195	---	4	---	---	---	100	99,99	9,26	>99,99																																																															
PA		---	4	---	---	---	100	--	--	--																																																															
TH 1		1 084 193	2	0	0	---	100	100	100	100																																																															

ESTUDIO	RESULTADOS																																						
<p><b>Cita:</b> Morrissey et al. (2011). (116)</p> <p><b>Lugar:</b> Estados Unidos (Nueva York)</p> <p><b>Técnica:</b> MS/MS. - Gilson Instrument Model 215 Liquid Handler autosamplers - Hewlett-Packard/Agilent Technologies series 1100 - TDQ MS/MS and Acquity UPLC system</p> <p><b>Toma de muestra:</b> No indica</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> TH 1</p> <p><b>Cohorte:</b> <b>500 000 RN cribados</b> <b>Desde 2008 hasta 2009.</b> Clasificación de muestras: - Borderline - Positivos</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> Análisis plasmático de Aas y SUAC, ácidos grasos en orina y función hepática.</p>	<p><b>Resultados:</b> Se detectaron 5 resultados positivos. Tres de ellos fueron FP y dos fueron confirmados.</p> <p><b>Proceso cribado:</b> En primer lugar se extrae de la muestra de sangre los Aas y las acilcarnitinas. Este extracto se separa de la muestras, se derivatiza y analiza. En la muestra de sangre residual se analiza SUAC. El análisis de SUAC se realiza un día después del análisis de los Aas y acilcarnitinas.</p> <p><b>Protocolo:</b> SUAC <math>\geq 3</math> y <math>&lt; 5</math> <math>\mu\text{mol/L}</math> (borderline): se repite la toma de muestra y se reanaliza. SUAC <math>\geq 5</math> <math>\mu\text{mol/L}</math> (positivo): se remite de inmediato al centro especializado.</p> <table border="1" data-bbox="651 564 1712 684"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Período Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección <math>\mu\text{mol/L}</math></th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EE.UU. (Nueva York)</td> <td>2008-2009</td> <td>---</td> <td>TH 1</td> <td>SUAC &gt; 5 Tyr &gt; 414</td> <td>2</td> <td>500 000</td> <td>1:250 000</td> <td>0,40</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="651 698 1335 766"> <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>TH 1</td> <td>499 995</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>3</td> <td>0,006</td> <td>100</td> <td>99,99</td> <td>40</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Descripción de los casos:</b> <b>FP:</b> Dos casos obtuvieron un valor borderline, pero la repetición de la muestra dio resultado negativo. Un caso obtuvo un valor positivo que fue referido de inmediato al centro especializado pero no fue confirmado en el análisis plasmático de Aas, SUAC, ácidos grasos en orina y función hepática. Todos los casos positivos para SUAC, presentaron un valor inicial de Tyr inferior al valor umbral (414 <math>\mu\text{mol/L}</math>).</p>	Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	EE.UU. (Nueva York)	2008-2009	---	TH 1	SUAC > 5 Tyr > 414	2	500 000	1:250 000	0,40	ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	TH 1	499 995	2	0	3	0,006	100	99,99	40	100
Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																															
EE.UU. (Nueva York)	2008-2009	---	TH 1	SUAC > 5 Tyr > 414	2	500 000	1:250 000	0,40																															
ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																														
TH 1	499 995	2	0	3	0,006	100	99,99	40	100																														

ESTUDIO		RESULTADOS																																																																											
<p><b>Cita:</b> Kasper et al. (2010). (50).</p> <p><b>Lugar:</b> Austria</p> <p><b>Técnica:</b> MS/MS. - API 2000 y Quattro Micro - Desde 2009: TDQ System</p> <p><b>Toma de muestra:</b> 36-72 horas de vida. Si edad gestacional &lt;32 semanas, se tomaba una 2ª muestra después de los 14 días de vida.</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> &gt;25 ECM: incluye MMA, PA Y TH 1</p> <p><b>Cohorte:</b> <b>622 489 RN cribados</b> (Tasa de participación 100,38±0,17%)</p> <p><b>Desde abril 2002 hasta diciembre 2009.</b></p> <p><b>Clasificación de muestras:</b> Si una muestra supera el punto de corte se reanaliza la misma muestra. Si esta 2ª también es positiva, dependiendo del riesgo de desarrollar una descompensación metabólica aguda, se inicia de inmediato el proceso de rellamada o se contacta con el centro local para tomar una 2ª muestra y se inician los test de confirmación.</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> -MMA/PA: Aas en plasma (HPLC-MS/MS) y ácidos orgánicos en orina (GC-MS/MS), B<sub>12</sub> sérica y homocisteína en plasma -TH1: Aas en plasma (HPLC-MS/MS) y ácidos orgánicos en orina (GC-MS/MS) incluyendo la SUAC. Además, para reducir el número de FP, se introduce un test de segunda línea en caso de elevación de Tyr con la medida de la actividad del ácido 5-aminolevulínico deshidratasa (5-ALAD). En ambos casos: análisis enzimáticos en fibroblastos y/o linfocitos, y pruebas genéticas.</p>		<p><b>Resultados:</b> Prevalencia global para todas las metabolopatías: 1:2 855, que incluyen: 125 RN con aminoacidemias (1:4 980) y VPP: 39,90%, 46 con acidurias orgánicas (1:13 532) y VPP: 8,70% y 47 con defectos de la oxidación de ácidos orgánicos (1:13 244) y VPP: 14,01%. Se detectaron 218 casos de alguna metabolopatía. Hubo 1 728 sospechas para las que se analizó una segunda muestra (rellamada), confirmando 218 diagnósticos. Se produjeron 4 FN (dos de ellos MMA). VPP global: 12,62% y especificidad global: 99,76%. Tiempo total de análisis fue de 2 minutos por muestra.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Período Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección µmol/L</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Austria</td> <td rowspan="3">2002-2009</td> <td rowspan="3">36-72 horas</td> <td>MMA</td> <td rowspan="2">↑C3; ↑C3/C2 y ↑C3/C0</td> <td>6</td> <td rowspan="3">622 489</td> <td>1:103:748</td> <td>0,96</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>8</td> <td>1:77 811</td> <td>1,29</td> </tr> <tr> <td>TH 1</td> <td>↑Tyr; ALA-D</td> <td>5</td> <td>1:124 498</td> <td>0,80</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>MMA</td> <td>---</td> <td>---</td> <td>2</td> <td>---</td> <td>---</td> <td>100</td> <td>---</td> <td>---</td> <td>---</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>---</td> <td>---</td> <td>---</td> <td>---</td> <td>---</td> <td>100</td> <td>---</td> <td>---</td> <td>---</td> </tr> <tr> <td>TH 1</td> <td>622 484</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>---</td> <td>---</td> <td>100</td> <td>---</td> <td>---</td> <td>---</td> </tr> </tbody> </table>									Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección µmol/L	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	Austria	2002-2009	36-72 horas	MMA	↑C3; ↑C3/C2 y ↑C3/C0	6	622 489	1:103:748	0,96	PA	8	1:77 811	1,29	TH 1	↑Tyr; ALA-D	5	1:124 498	0,80	ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	MMA	---	---	2	---	---	100	---	---	---	PA	---	---	---	---	---	100	---	---	---	TH 1	622 484	5	0	---	---	100	---	---	---
Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección µmol/L	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																																					
Austria	2002-2009	36-72 horas	MMA	↑C3; ↑C3/C2 y ↑C3/C0	6	622 489	1:103:748	0,96																																																																					
			PA		8		1:77 811	1,29																																																																					
			TH 1	↑Tyr; ALA-D	5		1:124 498	0,80																																																																					
ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																																																				
MMA	---	---	2	---	---	100	---	---	---																																																																				
PA	---	---	---	---	---	100	---	---	---																																																																				
TH 1	622 484	5	0	---	---	100	---	---	---																																																																				

ESTUDIO	RESULTADOS																																																							
<p><b>Cita:</b> Loukas et al. (2010). (49)</p> <p><b>Lugar:</b> Grecia</p> <p><b>Técnica:</b> MS/MS. -PE Sciex API 3000 (FIA-ESI-MS/MS)</p> <p><b>Toma de muestra:</b> 72 horas</p> <p>Algunas muestras, principalmente procedentes de Unidades de Cuidado Intensivos, se tomaron antes, por ejemplo, previas al inicio de nutrición parenteral o tto antibiótico. En este caso se tomaba una 2ª muestra antes del alta. Si edad gestacional &lt;32 semanas, se tomaba una 2ª muestra después de los 10 días de vida.</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> &gt;40 ECM: incluye MMA, PA Y TH 1</p> <p><b>Cohorte:</b> <b>45 000 RN cribados</b> <b>Desde julio 2007 hasta diciembre 2009.</b></p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> <u>MMA/PA:</u> ácidos orgánicos urinarios, acilcarnitinas plasmáticas, Aas plasmáticos, ADN, incorporación de propionato en fibroblastos. (1º test: MS/MS, 2º test: análisis mutación con PCR, electorforesis en gel) <u>TH1:</u> ácidos orgánicos urinarios, Aas plasmáticos y ADN. (1º test: MS/MS, 2º test: FIA/MS-MS para SUAC)</p>	<p><b>Resultados:</b> Se detectaron 10 casos de alguna metabolopatía (incidencia global 1:4 500) y 545 FP. Periodo de seguimiento: 30 meses</p> <p><b>Proceso cribado:</b> Si el resultado del 1º análisis está próximo o excede ligeramente el punto de corte, se repite el análisis sobre la misma muestra. Si la media del valor obtenido de ambas medidas es inferior al umbral de corte, la muestra se considera normal. Si excede el punto de corte, la muestra se considera positiva y se toma una segunda muestra para repetir el análisis y realizar el test de confirmación. Esta segunda muestra se obtiene antes de cumplir la 1ª semana de vida (normalmente al 5º día).</p> <table border="1" data-bbox="682 488 1694 671"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Periodo Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección µmol/L</th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Grecia</td> <td rowspan="3">2007-2009</td> <td rowspan="3">72 horas</td> <td>MMA</td> <td rowspan="2">C3&gt;7,0; C3/C2&gt;0,31</td> <td>0</td> <td rowspan="3">45 000</td> <td>---</td> <td>---</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>0</td> <td>---</td> <td>---</td> </tr> <tr> <td>TH 1</td> <td>Tyr&gt;140; Tyr/Phe &gt;3,00 SUAC (two-tier assay)</td> <td>0</td> <td>---</td> <td>---</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="682 685 1048 795"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MMA</td> <td>100</td> <td>---</td> <td>---</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>100</td> <td>---</td> <td>---</td> <td>---</td> </tr> <tr> <td>TH 1</td> <td>---</td> <td>---</td> <td>---</td> <td>---</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>TH 1:</b> cambio en el procedimiento de detección, debido a la escasa sensibilidad y especificidad de la Tyr. Adoptan la determinación de la SUAC mediante FIA/MS-MS, como marcador específico para el test de confirmación. FN 0.</p>									Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección µmol/L	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	Grecia	2007-2009	72 horas	MMA	C3>7,0; C3/C2>0,31	0	45 000	---	---	PA	0	---	---	TH 1	Tyr>140; Tyr/Phe >3,00 SUAC (two-tier assay)	0	---	---	ECM	Sens.	Esp.	VPP	VPN	MMA	100	---	---	100	PA	100	---	---	---	TH 1	---	---	---	---
Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección µmol/L	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																
Grecia	2007-2009	72 horas	MMA	C3>7,0; C3/C2>0,31	0	45 000	---	---																																																
			PA		0		---	---																																																
			TH 1	Tyr>140; Tyr/Phe >3,00 SUAC (two-tier assay)	0		---	---																																																
ECM	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																																				
MMA	100	---	---	100																																																				
PA	100	---	---	---																																																				
TH 1	---	---	---	---																																																				

ESTUDIO	RESULTADOS	DESCRIPCIÓN DE CASOS																																																								
<p><b>Cita:</b> Niu et al. (2010). (48)</p> <p><b>Lugar:</b> Taiwan</p> <p><b>Laboratorio y técnica:</b> 3 laboratorios distintos Micromass Quattro micro API Mass spectrometer (2000 or 3000) o PerkinElmer MS/MS spectrometer (1445)</p> <p><b>Toma de muestra:</b> 24h después de la primera toma o 48h (pero no después de 72h) de vida. En los prematuros (&lt;32 semanas) se tomaba también una segunda muestra al mes de vida.</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> &gt;25 ECM cribados en total: 7 obligatorias, &gt;8 en estudio piloto y 10 como investigación.</p> <p><b>Cohorte:</b> <b>1 495 132 RN</b> <b>Marzo 2000-junio 2009</b></p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> Para metabolopatías de ácidos orgánicos: Análisis de acilcarnitinas antes y después de 3 días de administración de 100 mg/kg/día de carnitina, y de ácidos orgánicos en orina. Además, para MMA, determinación de vitamina B<sub>12</sub> en suero y homocisteína plasmática.</p>	<p><b>Puntos de corte:</b> MMA y PA: C3=14/12/8,8; C3/C2=0,5/0,3/- TH1: Tyr 250/500 (Borderline/Positivo)</p> <p>En el estudio se utilizaron los niveles de Tyr con dos umbrales de detección. Uno positivo (500 µM) con el que, si el resultado del test era igual o superior, se refería al paciente a un centro especializado para realizar pruebas de confirmación (SUAC en orina). Si el resultado obtenido estaba por encima del umbral borderline pero por debajo del positivo (&gt;250 y &lt;500 µM), se repetía la muestra de sangre. A un total de 1 601 recién nacidos se les repitió la muestra y 97 fueron referidos al centro de confirmación diagnóstica. Ningún caso fue confirmado.</p> <table border="1" data-bbox="573 560 1119 674"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MMA</td> <td>14</td> <td>1:94 366</td> <td>1,06</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>2</td> <td>1:660 562</td> <td>0,15</td> </tr> <tr> <td>TH1</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="573 686 1119 844"> <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>MMA</td> <td>--</td> <td>16</td> <td>59</td> <td>0,004</td> <td>21,33</td> <td>100</td> <td>&gt;99,99</td> <td>21,33</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>--</td> <td>16</td> <td>59</td> <td>0,004</td> <td>21,33</td> <td>100</td> <td>&gt;99,99</td> <td>21,33</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>TH1</td> <td>592 620</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>97</td> <td>0,0164</td> <td>--</td> <td>99,98</td> <td>--</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table>	ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	MMA	14	1:94 366	1,06	PA	2	1:660 562	0,15	TH1	0	-	-	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	MMA	--	16	59	0,004	21,33	100	>99,99	21,33	100	PA	--	16	59	0,004	21,33	100	>99,99	21,33	100	TH1	592 620	0	0	97	0,0164	--	99,98	--	100	<p>4 de los casos de MMA presentaron una descompensación metabólica antes de que los resultados del cribado estuvieran disponibles. Los 9 restantes ya exhibían signos de descompensación (hiperamonemia, hipoglucemia o acidosis metabólica) cuando fueron admitidos para confirmación diagnóstica.</p> <p>3 de los casos de MMA padecían un retraso del desarrollo grave (edad de inicio del tratamiento: 4-9 días). Los 3 casos presentaron una descompensación metabólica antes de que los resultados del cribado estuvieran disponibles.</p> <p>Otros 9 casos de MMA, aunque con mejores resultados, padecían un retraso del desarrollo significativo, a pesar del tratamiento intensivo precoz (edad de inicio del tto: 3-50 días; 5 casos lo iniciaron antes de los 5 días).</p> <p>Solo 1 caso de MMA (edad de inicio del tto: 6 días) no presentaba retraso del desarrollo significativo (edad en la última valoración: 10 meses).</p> <p>1 de los casos con PA padecía un retraso moderado del desarrollo (edad 5 años) y el otro no tenía retraso del desarrollo significativo (edad 6 años).</p> <p>El caso de Cbl C tenía un retraso del desarrollo leve a los 10 meses de edad.</p>
ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																							
MMA	14	1:94 366	1,06																																																							
PA	2	1:660 562	0,15																																																							
TH1	0	-	-																																																							
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																																	
MMA	--	16	59	0,004	21,33	100	>99,99	21,33	100																																																	
PA	--	16	59	0,004	21,33	100	>99,99	21,33	100																																																	
TH1	592 620	0	0	97	0,0164	--	99,98	--	100																																																	

ESTUDIO	RESULTADOS																																																																														
<p><b>Cita:</b> Vilarinho et al. (2010). (47)</p> <p><b>Lugar:</b> Portugal</p> <p><b>Laboratorio y técnica:</b> Laboratorio Nacional. MS/MS. -API 2000 triple cuádruple tándem masas.</p> <p><b>Toma de muestra:</b> 3<sup>o</sup>-6<sup>o</sup> días de vida</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> 24 ECM potencialmente tratables cribados en total: entre ellas, MMA, PA y TH 1.</p> <p><b>Cohorte:</b> <b>316 243 RN</b> (cobertura 99,8%)</p> <p><b>Desde 2005 hasta 2008</b></p> <p><b>Clasificación muestras:</b> Los puntos de corte se establecieron inicialmente en base a la revisión de la literatura y a los resultados del estudio piloto. Se consideró positivo si ambos marcadores positivos.</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> <b>MMA:</b> ácido metilmalónico y metilcitrato en orina; análisis molecular. <b>PA:</b> ácido 3-OH-propiónico, propionilglicina, trigliclicina y metilcitrato en orina; análisis molecular. <b>TH1:</b> SUAC en orina y análisis molecular.</p>	<p><b>Resultados:</b> 132 pacientes fueron identificados con 24 ECM diferentes, dos de ellos fallecieron. Frecuencia global 1:2 396. Un total de 379 tests (0,12%) fueron FP, la especificidad global fue del 99,9%, y el VPP del 26%. Hasta la fecha no detectaron ningún FN. La sensibilidad diagnóstica para diferentes grupos de ECM fue del 100% y también se detectaron 8 casos de trastornos en las madres.</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> 48 meses</p> <p>Para el cribado de TH1 implementaron un test de segunda línea en la muestra de sangre inicial, es decir, si el valor de Tyr sobrepasaba el umbral establecido (250 µM) se cuantificaba la SUAC. Aproximadamente el 3% de los RN presentaron niveles de Tyr por encima del umbral de corte que precisaron el análisis de SUAC en un test de segunda línea.</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="4">Portugal</td> <td rowspan="4">2005-2008</td> <td rowspan="4">3<sup>o</sup>-6<sup>o</sup> día</td> <td rowspan="2">MMA</td> <td rowspan="4">C3&gt;6,23; C3/C2&gt;0,3</td> <td>Global: 2</td> <td rowspan="4">316 243</td> <td>1:158 122</td> <td>0,63</td> </tr> <tr> <td>Aislada: 1</td> <td>1:316 243</td> <td>0,32</td> </tr> <tr> <td>C/D: 1</td> <td>1:316 243</td> <td>0,32</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>1:316 243</td> <td>0,32</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>TH 1</td> <td>Tyr &gt;250 SUAC + (two-tier)</td> <td>4</td> <td></td> <td>1:79 061</td> <td>1,26</td> </tr> </tbody> </table> <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>MMA</td> <td rowspan="3">316 243</td> <td>---</td> <td>4</td> <td>---</td> <td>---</td> <td>---</td> <td>100</td> <td>--</td> <td>--</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>---</td> <td>1</td> <td>---</td> <td>---</td> <td>---</td> <td>100</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>TH 1</td> <td>306 756</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>9483</td> <td>2,99</td> <td>100</td> <td>97</td> <td>0,04</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Descripción de los casos:</b> <b>TH1:</b> el protocolo de cribado permitió la detección de 4 casos con niveles de Tyr de 610 µM (al 3<sup>o</sup> día), 584 µM (al 8<sup>o</sup> día), 356 µM (al 4<sup>o</sup> día) y 659 µM (al 4<sup>o</sup> día).</p>	Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección µmol/L	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	Portugal	2005-2008	3 <sup>o</sup> -6 <sup>o</sup> día	MMA	C3>6,23; C3/C2>0,3	Global: 2	316 243	1:158 122	0,63	Aislada: 1	1:316 243	0,32	C/D: 1	1:316 243	0,32	1	1:316 243	0,32				TH 1	Tyr >250 SUAC + (two-tier)	4		1:79 061	1,26	ECM	Población cribada	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN	MMA	316 243	---	4	---	---	---	100	--	--	100	PA	---	1	---	---	---	100				TH 1	306 756	4	0	9483	2,99	100	97	0,04	100
Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección µmol/L	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																																							
Portugal	2005-2008	3 <sup>o</sup> -6 <sup>o</sup> día	MMA	C3>6,23; C3/C2>0,3	Global: 2	316 243	1:158 122	0,63																																																																							
					Aislada: 1		1:316 243	0,32																																																																							
			C/D: 1		1:316 243		0,32																																																																								
			1		1:316 243		0,32																																																																								
			TH 1	Tyr >250 SUAC + (two-tier)	4		1:79 061	1,26																																																																							
ECM	Población cribada	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens	Esp	VPP	VPN																																																																					
MMA	316 243	---	4	---	---	---	100	--	--	100																																																																					
PA		---	1	---	---	---	100																																																																								
TH 1		306 756	4	0	9483	2,99	100	97	0,04	100																																																																					

ESTUDIO	RESULTADOS																													
<p><b>Cita:</b> Weisfeld-Adams et al. (2010).</p> <p><b>Lugar:</b> Estado de Nueva York.</p> <p><b>Técnica:</b> MS/MS en muestra de sangre en papel. Marcadores para MMA y PA: C3, C3/C2, metilmalonilcarnitina (marcador secundario). Algoritmo para C3 y C3/C2: -Si C3&gt;7 µmol/l y C3/C2&gt;0,2, se refería al paciente para confirmación diagnóstica. -Si C3&gt;7 µmol/l y C3/C2&lt;0,2 o C3=5-7 µmol/l y C3/C2&gt;0,2, se solicitaba una nueva muestra de sangre en papel y se refería para confirmación diagnóstica si nuevamente C3&gt;7 µmol/l o C3=5-7 µmol/l y C3/C2&gt;0,2. Algoritmo para metilmalonilcarnitina (C4DC): eran necesarias al menos 2 muestras con C4DC&gt;1 µmol/l para referir al paciente para confirmación diagnóstica.</p> <p><b>Cohorte:</b> <b>1 006 325</b> recién nacidos cribados entre <b>2005 y 2008</b>.</p>	<p><b>Puntos de corte:</b> C3&gt;5, C3/C2&gt;0,2, C4DC&gt;1</p> <table border="1" data-bbox="820 372 1463 458"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th colspan="2">Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MMA</td> <td>26</td> <td>1:38 705</td> <td colspan="2">2,58</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>5</td> <td>1:201 265</td> <td colspan="2">0,50</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="820 473 1483 530"> <thead> <tr> <th>Población</th> <th>VP</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>VPP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 006 325</td> <td>27<sup>9</sup></td> <td>102</td> <td>0,01</td> <td>20,93<sup>9</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>Se detectaron 16 casos de MMA aislada. Tasa de detección: 1:62 895. Tasa por 100 000 RN: 1,59.</p> <p>Se detectaron 5 casos de PA. Tasa de detección: 1:201 265. Tasa por 100 000 RN: 0,50.</p> <p>FP: 102. (Además, 23 positivos en el cribado se perdieron en el seguimiento, murieron o permanecían pendientes de confirmación en el momento en que se realizó el estudio).</p> <p>Se detectaron 10 casos de Cbl C. Tasa de detección: 1: 100 633. Tasa por 100 000 RN: 0,99.</p> <p>Para Cbl C/Cbl D/Cbl F, a partir de septiembre de 2008, para las muestras con C3=5-7 µmol/l y C3/C2&gt;0,2, se añadió como marcador secundario la disminución de metionina. Si en estas muestras el nivel de metionina&lt;13,4 µmol/L o &lt;0,2 mg/dL, se refería al paciente para confirmación diagnóstica sin solicitar previamente una nueva muestra de sangre en papel. 2 de los 10 casos de Cbl C fueron detectados dentro de este supuesto; fueron las 2 únicas muestras referidas para confirmación por este criterio. Desde 2009, 2 RN fueron referidos bajo este criterio, de los que se confirmó 1 caso de CblC y 1 fue FP.</p> <p>Varios casos experimentaron descensos en los niveles de C3 y/o aumentos en los niveles de metionina entre el momento del cribado y el estudio en el centro de referencia. Según los autores, esto pone de manifiesto la importancia de realizar el cribado en el momento adecuado tras el nacimiento, ya que los retrasos podrían provocar un enmascaramiento de la patología.</p>					ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN		MMA	26	1:38 705	2,58		PA	5	1:201 265	0,50		Población	VP	FP	%FP	VPP	1 006 325	27 <sup>9</sup>	102	0,01	20,93 <sup>9</sup>
ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																											
MMA	26	1:38 705	2,58																											
PA	5	1:201 265	0,50																											
Población	VP	FP	%FP	VPP																										
1 006 325	27 <sup>9</sup>	102	0,01	20,93 <sup>9</sup>																										

ESTUDIO	RESULTADOS																														
<p><b>Cita:</b> Blake et al. (2009). (73)</p> <p><b>Lugar:</b> Estados Unidos (Washington)</p> <p><b>Laboratorio y técnica:</b> MS/MS.</p> <p><b>Toma de muestra:</b> No específica</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> 28 ECM cribados en total: entre ellas, MMA, PA y TH 1.</p> <p><b>Cohorte:</b> 70 000 RN 2008</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> No específica</p>	<p><b>Resultados:</b> Se detectaron 102 resultados positivos (0,146%) de los que se confirmaron 17. El %VP fue del 16,7%</p> <p>Para el cribado de TH1 se implantó en 2008 a través de la cuantificación de la SUAC con el objetivo de evitar las dificultades del cribado con I aTyr. Hasta la fecha no detectaron ningún caso de elevación de SUAC ni tampoco casos identificados clínicamente.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Período Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección <math>\mu\text{mol/L}</math></th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Portugal</td> <td rowspan="4">2008</td> <td rowspan="4">---</td> <td>MMA</td> <td rowspan="3">---</td> <td>Global:3</td> <td rowspan="4">70 000</td> <td rowspan="2">1:23 333</td> <td rowspan="2">4,29</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>C/D: 3</td> </tr> <tr> <td>TH 1</td> <td>SUAC +</td> <td>0</td> <td>---</td> <td>---</td> </tr> <tr> <td></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	Portugal	2008	---	MMA	---	Global:3	70 000	1:23 333	4,29	PA	C/D: 3	TH 1	SUAC +	0	---	---			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																							
Portugal	2008	---	MMA	---	Global:3	70 000	1:23 333	4,29																							
			PA		C/D: 3																										
			TH 1		SUAC +		0	---	---																						
					0		---	---																							

ESTUDIO	RESULTADOS												
<p><b>Cita:</b> Han et al. (2009).</p> <p><b>Lugar:</b> China.</p> <p><b>Técnica:</b> MS/MS (derivatización con butanol+HCl) en muestra de sangre en papel. No especificados marcadores ni puntos de corte.</p> <p><b>Toma de muestra:</b> A las 48-72 horas de vida.</p> <p><b>Cohorte:</b> 169 261 recién nacidos cribados entre 2001 y 2008.</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> No especificado.</p>	<p><b>Puntos de corte:</b> MMA y PA: no especificados</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MMA</td> <td>6</td> <td>1:28 210</td> <td>3,54</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>1</td> <td>1:169 261</td> <td>0,59</td> </tr> </tbody> </table> <p>Se detectaron 6 casos de MMA. Tasa de detección: 1:28 210. Tasa por 100 000 RN: 3,54.</p> <p>Se detectó 1 caso de PA. Tasa de detección: 1:169 261. Tasa por 100 000 RN: 0,59. Duda de si incluirá también casos de CblC o solo acidemia metilmalónica aislada.</p>	ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	MMA	6	1:28 210	3,54	PA	1	1:169 261	0,59
ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN										
MMA	6	1:28 210	3,54										
PA	1	1:169 261	0,59										

ESTUDIO	RESULTADOS	DESCRIPCION DE CASOS																																																								
<p><b>Cita:</b> Wilcken et al. (2009). (52)</p> <p><b>Lugar:</b> Australia</p> <p><b>Laboratorio y técnica:</b> MS/MS Excluyen Fenilcetonuria</p> <p><b>Toma de muestra:</b> 48-72h de vida.</p> <p><b>Cohorte:</b> 1994-1998: 1 017 800 no cribados 1998-2002: 533 400 no cribados 1998-2002: <b>461 500</b> cribados.</p> <p><b>Clasificación de muestras:</b> No indica</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> No concretados de forma específica para MMA o PA.</p>	<p><b>Puntos de corte:</b> MMAy PA: no especificados TH1: Tyr 500</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MMA</td> <td>2</td> <td>1:230 750</td> <td>0,43</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>3</td> <td>1:314 693</td> <td>0,32</td> </tr> <tr> <td>TH1</td> <td>3</td> <td>1:153 833</td> <td>0,65</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MMA</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>100</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>100</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>TH1</td> <td>461 349</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>148</td> <td>0,03</td> <td>66,6</td> <td>99,96</td> <td>1,3</td> <td>99,99</td> </tr> </tbody> </table> <p>Se detectaron 2 casos de MMA. Tasa de detección: 1:230 750. Tasa por 100 000 RN: 0,43. Se detectó 1 caso de PA. Tasa de detección: 1:461 500. Tasa por 100 000 RN: 0,22. FN: 0. Se detectó 1 caso de CbIC, que fue FN en el cribado; habría sido detectado con los nuevos puntos de corte. FN TH1: se produce al cabo de 2 meses del cribado, desarrollando fallo hepático y que tampoco presentaba en el momento del cribado alteración del punto de corte (226 vs 500 µmol/L).</p>	ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	MMA	2	1:230 750	0,43	PA	3	1:314 693	0,32	TH1	3	1:153 833	0,65	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	MMA	-	-	-	-	-	100	-	-	-	PA	-	-	-	-	-	100	-	-	-	TH1	461 349	3	1	148	0,03	66,6	99,96	1,3	99,99	<p>Se comparan dos cohortes de pacientes, una de ellas se somete a cribado neonatal y en la otra los ECM son diagnosticados clínicamente. En la cohorte no cribada los dos casos de TH1 detectados fallecen a los 6 años de edad por las complicaciones relacionadas con la enfermedad, mientras que en la cohorte cribada ninguno de los casos detectados fallece, presentando además mejor desarrollo intelectual, escolar y físico.</p>
ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																							
MMA	2	1:230 750	0,43																																																							
PA	3	1:314 693	0,32																																																							
TH1	3	1:153 833	0,65																																																							
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																																	
MMA	-	-	-	-	-	100	-	-	-																																																	
PA	-	-	-	-	-	100	-	-	-																																																	
TH1	461 349	3	1	148	0,03	66,6	99,96	1,3	99,99																																																	

ESTUDIO	RESULTADOS												
<p><b>Cita:</b> Gu et al. (2008).</p> <p><b>Lugar:</b> Shanghai.</p> <p><b>Técnica:</b> MS/MS (derivatización con butanol+HCl) en muestra de sangre en papel. No especificados marcadores ni puntos de corte.</p> <p><b>Toma de muestra:</b> A los 3 días de edad.</p> <p><b>Cohorte:</b> <b>116 000</b> recién nacidos cribados entre <b>2003 y 2007</b>.</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> El diagnóstico de las enfermedades cribadas se realizó de acuerdo a los perfiles obtenidos en el MS/MS, con pruebas de confirmación adecuadas, y cromatografía de gases/espectrometría de masas para el análisis de ácidos orgánicos. Algunas de las enfermedades se confirmaron mediante análisis genético y resultado terapéutico. No concretado específicamente para MMA o PA.</p>	<p><b>Puntos de corte:</b> MMA y PA: no especificados</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MMA</td> <td>3</td> <td>1:38 667</td> <td>2,59</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>1</td> <td>1:116 000</td> <td>0,86</td> </tr> </tbody> </table> <p>Se detectaron 3 casos de MMA. Tasa de detección: 1:38 667. Tasa de detección por 100 000 RN: 2,59.</p> <p>Se detectó 1 caso de PA. Tasa de detección: 1:116 000. Tasa de detección por 100 000 RN: 0,86. Duda de si incluirá también casos de CbIC dentro de MMA.</p>	ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	MMA	3	1:38 667	2,59	PA	1	1:116 000	0,86
ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN										
MMA	3	1:38 667	2,59										
PA	1	1:116 000	0,86										

ESTUDIO	RESULTADOS																																																																						
<p><b>Cita:</b> La Marca et al. (2008). (37)</p> <p><b>Lugar:</b> Italia</p> <p><b>Laboratorio y técnica:</b> MS/MS. - API 4000 Sciex - API 2000 Sciex</p> <p><b>Toma de muestra:</b> 48-72 horas de vida. RN prematuros (&lt;1800 g al nacimiento): se tomaban 2 nuevas muestras a los 15 y 30 días. RN con nutrición parenteral: se tomaba una 2ª muestra a las 48 h de su finalización. RN transfundidos: 2ª muestra a los 7 días de la transfusión.</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> 45 ECM cribados en total: entre ellas, MMA, PA y TH 1.</p> <p><b>Cohorte:</b> <b>160 000 RN</b></p> <p><b>Desde 2002 hasta 2008</b></p> <p><b>Clasificación muestras:</b> Enfermedades con riesgo de descompensación metabólica durante el período neonatal: si resultado positivo, se realizaba análisis de confirmación. Enfermedades sin riesgo de descompensación metabólica: si resultado positivo, se solicitaba una segunda muestra; si esta era positiva, se solicitaba análisis de confirmación.</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> Perfiles de aminoácidos en plasma, acilcarnitinas en plasma y ácidos orgánicos en orina. No concretados de forma específica para MMA, PA o TH1.</p>	<p><b>Resultados:</b> Se detectaron 80 pacientes afectados de algun metabolopatía.</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> 6 años</p> <p>La modificación de los puntos de corte, la introducción de ratios específicos, el desarrollo de pruebas de segundo nivel para elevaciones de C3*, la inclusión de la SUAC como marcador principal de la TH1 y el aumento del punto de corte para la Tyr, permitió una disminución de la tasa de rellamada del 1,47% al 0,32% para el conjunto de enfermedades cribadas.</p> <p>Entre noviembre de 2004 y noviembre de 2006, las rellamadas por aumentos de C3 supusieron el 22% del total de rellamadas. La implementación de una prueba de segundo nivel en caso de elevación de C3 para determinar ácido metilmalónico y ácido 3-hidroxiisovalérico mediante cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem supuso en un estudio anterior un aumento del VPP para C3 del 4% al 100%. Esta prueba se realizaba una vez a la semana en todas la muestras con un valor de C3 entre 3,3 y 5,65 µmol/l, e inmediatamente en muestras con un valor de C3&gt;5,65.</p> <table border="1" data-bbox="651 438 1688 715"> <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="4">Italia</td> <td rowspan="4">2002-2008</td> <td rowspan="4">48-72 horas</td> <td>MMA</td> <td rowspan="3">C3:5,65 (+4,5 SD); (inicial &gt;3,3 (+2 SD)); C4DC n/1 (&gt;0,54); Gly n/1(&gt;721); C3/CO&gt;0,13; C3/C4&gt;12,5; C3/C16&gt;1,6</td> <td>Global: 3</td> <td rowspan="4">160 000</td> <td>1:53 333</td> <td>1,88</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Aislada: 2</td> <td>1:80 000</td> <td>1,25</td> </tr> <tr> <td></td> <td>C/D: 1</td> <td>1:160 000</td> <td>0,63</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>2</td> <td>1:80 000</td> <td>1,25</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>TH 1</td> <td>SUAC &gt;2 Tyr &gt;250</td> <td>0</td> <td>---</td> <td>---</td> <td>---</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="651 728 1317 892"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Población cribada</th> <th>Sens</th> <th>Esp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MMA</td> <td rowspan="3">160 000</td> <td>Global: 100</td> <td rowspan="2">&gt;99,99</td> <td rowspan="2">75</td> <td rowspan="2">&gt;99,99</td> </tr> <tr> <td></td> <td>CblC: 50</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>100</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>TH 1</td> <td></td> <td>---</td> <td>---</td> <td>---</td> <td>---</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Descripción de los casos:</b> <b>MMA/PA:</b> Se detectaron 3 VP y 1 caso materno de CblC. FP: 1 (la madre estaba afectada por un defecto de gastrina; en el RN estaban aumentados los niveles de C3 y de ácido metilmalónico en la prueba de segundo nivel). FN: 2 (1 MMA+homocistinuria, probablemente CblC y 1 defecto de transcobalamina II). A raíz de estos FN se redujo el punto de corte para C3.</p> <p><b>TH1:</b> FN: 1 (al utilizar como umbral de corte niveles de Tyr &gt;200 µmol/L). Al introducir la medida de la SUAC como marcador principal se evita ese FN y se aumenta el umbral de corte de la Tyr a 250 µmol/L. Con este cambio se redujo de forma significativa el número de FP debido a tirosinemia neonatal transitoria.</p>								Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección µmol/L	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN	Italia	2002-2008	48-72 horas	MMA	C3:5,65 (+4,5 SD); (inicial >3,3 (+2 SD)); C4DC n/1 (>0,54); Gly n/1(>721); C3/CO>0,13; C3/C4>12,5; C3/C16>1,6	Global: 3	160 000	1:53 333	1,88		Aislada: 2	1:80 000	1,25		C/D: 1	1:160 000	0,63	PA	2	1:80 000	1,25			TH 1	SUAC >2 Tyr >250	0	---	---	---	ECM	Población cribada	Sens	Esp	VPP	VPN	MMA	160 000	Global: 100	>99,99	75	>99,99		CblC: 50	PA	100				TH 1		---	---	---	---
Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección µmol/L	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																															
Italia	2002-2008	48-72 horas	MMA	C3:5,65 (+4,5 SD); (inicial >3,3 (+2 SD)); C4DC n/1 (>0,54); Gly n/1(>721); C3/CO>0,13; C3/C4>12,5; C3/C16>1,6	Global: 3	160 000	1:53 333	1,88																																																															
					Aislada: 2		1:80 000	1,25																																																															
					C/D: 1		1:160 000	0,63																																																															
			PA	2	1:80 000		1,25																																																																
		TH 1	SUAC >2 Tyr >250	0	---	---	---																																																																
ECM	Población cribada	Sens	Esp	VPP	VPN																																																																		
MMA	160 000	Global: 100	>99,99	75	>99,99																																																																		
		CblC: 50																																																																					
PA		100																																																																					
TH 1		---	---	---	---																																																																		

ESTUDIO	RESULTADOS																																															
<p><b>Cita:</b> Abdel-Hamid et al. (2007). (117)</p> <p><b>Lugar:</b> Kuwait</p> <p><b>Laboratorio y técnica:</b> Facultad de Farmacia de la Universidad de Kuwait MS/MS. -Quattro LC</p> <p><b>Toma de muestra:</b> No indica</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> &gt;20 ECM cribados: incluye TH 1</p> <p><b>Cohorte:</b> <b>1 158 RN cribados</b> (y 362 niños enfermos) <b>Desde mayo 2004 hasta marzo 2006.</b></p> <p><b>Clasificación de muestras:</b> Los puntos de corte y los valores de referencia se establecieron sobre la concentración media o ratio <math>\pm</math> SD de determinados metabolitos medidos en 500 neonatos Kuwaities sanos.</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> No es específica.</p>	<p><b>Resultados:</b> Se detectaron 32 casos de metabopatías entre los RN cribados y 27 casos entre los niños sintomáticos. Del total de muestras cribadas, 21 casos ya habían sido previamente diagnosticadas mediante otra técnica de cribado que fueron confirmadas por MS/MS, mientras que 38 casos (32 RN y 6 niños enfermos) se detectaron gracias al desarrollo del MS/MS. Se produjeron 7 fallecimientos entre los neonatos diagnosticados gracias al MS/MS debido a defectos de la oxidación de ácidos grasos, deficiencia de carboxilasa piruvato y tirosinemia tipo I.</p> <table border="1" data-bbox="651 496 1676 606"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Período Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección <math>\mu\text{mol/L}</math></th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kuwait</td> <td>2004-2006</td> <td>---</td> <td>TH 1</td> <td>Tyr &gt; 330</td> <td>1</td> <td>1 158</td> <td>1:1 158</td> <td>86,4</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="651 621 1275 687"> <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>TH 1</td> <td>---</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>---</td> <td>---</td> <td>100</td> <td>---</td> <td>---</td> <td>---</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Descripción de los casos:</b> Gracias a la utilización de MS/MS se detectó un caso de TH1 entre los RN no detectados previamente mediante otras técnicas, asintomático en el momento del diagnóstico que fue éxitus por esa causa.</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	Kuwait	2004-2006	---	TH 1	Tyr > 330	1	1 158	1:1 158	86,4	ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	TH 1	---	1	0	---	---	100	---	---	---
Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																								
Kuwait	2004-2006	---	TH 1	Tyr > 330	1	1 158	1:1 158	86,4																																								
ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																							
TH 1	---	1	0	---	---	100	---	---	---																																							

ESTUDIO	RESULTADOS																																													
<p><b>Cita:</b> Matern et al. (2007). (80).</p> <p><b>Lugar:</b> Estados Unidos (Minnesota).</p> <p><b>Laboratorio y técnica:</b> Clínica Mayo. MS/MS.</p> <p><b>Toma de muestra:</b> No especificada.</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> Hiperplasia suprarrenal congénita, acidemia metilmalónica, homocistinuria y tirosinemia tipo I, entre otras. El objetivo del estudio fue introducir una segunda tira para disminuir el número de falsos positivos.</p> <p><b>Cohorte:</b> <b>217 942 RN cribados</b> <b>Desde junio de 2004 hasta abril de 2007.</b></p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> No descritos.</p>	<p><b>Puntos de corte:</b> Tyr &gt;150; SUAC &gt;5 (test de segunda línea)</p> <p><b>Resultados:</b> %FP global: 0,09%; VPP global: 41% y tasa global de detección: 1 caso por cada 1 672 RN. La implementación de la medida de SUAC para el cribado de TH1 como test de segundo nivel, se inició a partir de enero de 2005. Utilizando como marcador la Tyr (150 µmol/L), el 2,97% de las muestras (6 479) superan el umbral establecido y requieren la medida de SUAC en un test de segundo nivel. Ningun caso fue confirmado.</p> <table border="1" data-bbox="687 391 1670 517"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Período Estudio</th> <th>Edad de cribado</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>Estados Unidos (Minnesota)</td> <td>2005-2007</td> <td>-</td> <td>Tyr &gt;150 SUAC &gt;5</td> <td>0</td> <td>217 942</td> <td>---</td> <td>---</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="687 534 1379 599"> <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>TH 1</td> <td>211 463</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>6 479</td> <td>2,97</td> <td>---</td> <td>97</td> <td>---</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table>										Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	Umbral detección µmol/L	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN	Estados Unidos (Minnesota)	2005-2007	-	Tyr >150 SUAC >5	0	217 942	---	---	ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	TH 1	211 463	0	0	6 479	2,97	---	97	---	100
Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	Umbral detección µmol/L	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN																																							
Estados Unidos (Minnesota)	2005-2007	-	Tyr >150 SUAC >5	0	217 942	---	---																																							
ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																					
TH 1	211 463	0	0	6 479	2,97	---	97	---	100																																					
	<p>La Tyr es un marcador fácil de medir en la muestra de sangre en papel de los RN, pero no es un marcador específico de la TH1 y se asocia con frecuencia a la tirosinemia neonatal benigna transitoria. Además, la concentración de Tyr en los RN afectados puede ser relativamente baja en los primeros días de vida coincidiendo con la recogida de muestras. Esto ha originado que algunos programas de cribado excluyan este ECM. Por estas razones, se han desarrollado métodos de detección de la SUAC en muestras de sangre u orina ya que ésta es patognomónica. Los autores desarrollaron otro ensayo basado en LC/MS-MS para el análisis de SUAC en muestras de sangre con concentraciones de tyr &gt;150 µmol/L. En un periodo de 28 meses aproximadamente el 3% RN precisaron esta prueba de segundo nivel para la SUAC, lo que supone una media mensual de 235 casos/10 000 RN. Estas pruebas se realizaron dos veces por semana. Hasta el momento, no identificaron ningún VP o FN. Debido a que un pequeño porcentaje de pacientes afectados con TH1 pueden presentar niveles de Tyr &lt;150 µmol/L en el periodo neonatal, los autores consideran que sería óptimo utilizar la SUAC como marcador primario.</p> <p>Se describen los resultados de un método de determinación de ácido metilmalónico mediante LC-MS/MS, empleado en el programa de cribado de Minnesota desde 2005 en muestras con valores de C3 entre 5,25 µmol/l (punto de corte) y 10 µmol/l, o entre 4 y 5,25 µmol/l y valores de C3/C2&gt;0,2 o de C3/C16&gt;2,0 (las muestras con valores de C3&gt;10 µmol/l se consideraron positivas sin necesidad de realizar la prueba de segundo nivel). Entre mayo de 2005 y marzo de 2007 se realizaron 3556 pruebas de segundo nivel (2,01% del total de población cribada en ese periodo). El VPP de la prueba fue del 25,81% para el conjunto de MMA de mut, CblA, CblB, CblC y déficit materno grave de vitamina B<sub>12</sub>. Para optimizar su uso, la prueba se realizaba en grupos de muestras 2 veces a la semana.</p> <p>Los marcadores para la identificación de los niños con homocistinuria, acidemias metilmalónica y acidemia propiónica en el cribado neonatal son la metionina (Met) para la homocistinuria y la propionilcarnitina (C3-acilcarnitina) para las acidemias metilmalónica y propiónica. Además, la metionina se reduce en pacientes con forma grave de déficit de metileno-tetrahidrofolato-reductasa, un raro error innato del metabolismo. La especificidad analítica de la metionina y de la C3-acilcarnitina es relativamente baja para estas enfermedades y puntos de corte conservadores dan por resultado un alto porcentaje de falsos positivos y de seguimientos innecesarios al tiempo que se reduce el riesgo de falsos negativos. Para hacer frente con mayor eficacia a esta cuestión, los autores desarrollaron un método de LC-MS/MS para la determinación de ácido metilmalónico y homocisteína en muestras de sangre seca. Redujeron el límite superior del punto de corte de la metionina (60 mmol/L) y de C3-acilcarnitina (5,25 mmol/L) e iniciaron el análisis de ácido metilmalónico y homocisteína en todas las muestras con valores fuera de estos límites (2,3% de las muestras). Sólo 63 recién nacidos precisaron seguimiento y se identificaron 17 casos verdaderos positivos.</p>																																													

ESTUDIO	RESULTADOS																																																								
<p><b>Cita:</b> Frazier et al. (2006). (138)</p> <p><b>Lugar:</b> EE.UU.</p> <p><b>Laboratorio y técnica:</b> Micromass Ltd. (Manchester, UK)/Waters Corp Quattro LC tandem mass spectrometer. Masslynx software Método Millington modificado</p> <p><u>Test diagnósticos:</u> Aminoacidopatías: repetir screening y análisis de aminoácidos en plasma. Para HCY además: Homocisteína total Acidemias orgánicas: repetir screening, ácidos orgánicos en orina y perfil de acilcarnitinas en plasma. FAOD: ácidos orgánicos en orina y perfil de acilcarnitinas en plasma.</p> <p><b>Toma de muestra:</b> &gt;24h (Media 39h)</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> Tabla 1</p> <p><b>Cohorte:</b> <b>944 078 RN</b> <b>Jul 1997- Jul 2005</b></p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> Repetición de la prueba de cribado, determinación de ácidos orgánicos en orina y perfil de acilcarnitinas en plasma, y, en el caso de MMA, determinación de vitamina B<sub>12</sub> en suero y homocisteína en plasma.</p>	<p><b>Puntos de corte:</b> MMA y PA: Límite<sup>2</sup>: C3&gt;4,82;C3/C2&gt;0,15; Diagnóstico<sup>3</sup>: C3&gt;9,0;C3/C2&gt;0,15 TH1: Tyr &gt;500/&gt;900 (Borderline/Positivo)</p> <p>En el estudio se utilizó un umbral <i>borderline</i> y un umbral positivo (500/900 µmol/L) para la Tyr, de manera que cuando la muestra estaba por encima del umbral <i>borderline</i> se repetía el test a partir de la misma muestra de sangre y si este segundo resultado volvía a ser positivo se cuantificaba la SUAC urinaria. En el caso de la tirosinemia, 216 pacientes obtuvieron un resultado superior al <i>borderline</i>, de los que 9 también dieron positivo en el segundo test. En el caso del umbral positivo, 18 pacientes fueron positivos. Ningún caso fue confirmado con las pruebas diagnósticas.</p> <p>Los analitos que presentaron mayor número de elevaciones en el cribado inicial fueron la Tyr y la C3 con un 20% y un 36% respectivamente. La mayoría de las muestras que dieron un valor por encima del umbral <i>borderline</i> (216 y 410 respectivamente) fueron negativas en la repetición del test (207 y 407).</p> <table border="1" data-bbox="687 432 1319 539"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MMA</td> <td>10</td> <td>1:94 408</td> <td>1,06</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>3</td> <td>1:314 693</td> <td>0,32</td> </tr> <tr> <td>TH1</td> <td>1</td> <td>1:79 179</td> <td>1,26</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="687 551 1415 658"> <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>MMA</td> <td>-</td> <td>6</td> <td>-</td> <td>3</td> <td>0,001</td> <td>100</td> <td>&gt;99,99</td> <td>66,66</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>-</td> <td>6</td> <td>-</td> <td>3</td> <td>0,001</td> <td>100</td> <td>&gt;99,99</td> <td>66,66</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>TH1</td> <td>239 387</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>27</td> <td>0,01</td> <td>-</td> <td>100</td> <td>-</td> <td>99,99</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>MMA/PA:</b> <b>FN</b> detectados: 1 caso leve de CblA (presentación con MMA leve a los 5 meses durante una enfermedad intercurrente). A partir de este caso se bajaron los valores de los puntos de corte. <b>FP</b> en el periodo 2003-2004 (periodo en el que estaban vigentes los puntos de corte actuales; 239 415 RN cribados): 3. (De los 410 resultados que superaron el punto de corte límite para C3 y C3/C2 en una 1ª prueba, solo 3 lo superaron en la repetición y los 3 fueron verdaderos positivos. De los 6 resultados que superaron el punto de corte diagnóstico para C3 y C3/C2, 3 fueron FP).</p> <p>A pesar de un tratamiento adecuado, 1 caso de PA y 1 caso de MMA (no especificado si MMA aislada o Cbl C) murieron a los 5 años y a los 5 meses, respectivamente, por enfermedad agravada por su patología.</p> <p>1 caso de Cbl C falleció a los 22 días. El resultado del cribado estuvo disponible a los 11 días, por un retraso en el transporte de la muestra. Superaba el punto de corte límite, pero no el diagnóstico. A raíz de este caso se bajó el punto de corte diagnóstico. En los estudios familiares de los casos detectados en el cribado, se diagnosticaron 2 hermanos con Cbl C.</p> <p><b>TH1:</b> <b>FN:</b> se detecta tras 8 meses un caso con dificultad respiratoria, hipotonía y hepatomegalia que presentaba en el momento del diagnóstico un valor plasmático de Tyr de 310 µmol/L con niveles urinarios de SUAC elevados, siendo el punto de corte de la Tyr de 120 µmol/L. El programa no considera un test adecuado para el cribado de la TH1 el análisis de Tyr en las muestras de sangre, por lo que la excluye de su panel.</p>	ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	MMA	10	1:94 408	1,06	PA	3	1:314 693	0,32	TH1	1	1:79 179	1,26	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	MMA	-	6	-	3	0,001	100	>99,99	66,66	100	PA	-	6	-	3	0,001	100	>99,99	66,66	100	TH1	239 387	0	1	27	0,01	-	100	-	99,99
ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																						
MMA	10	1:94 408	1,06																																																						
PA	3	1:314 693	0,32																																																						
TH1	1	1:79 179	1,26																																																						
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																																
MMA	-	6	-	3	0,001	100	>99,99	66,66	100																																																
PA	-	6	-	3	0,001	100	>99,99	66,66	100																																																
TH1	239 387	0	1	27	0,01	-	100	-	99,99																																																

ESTUDIO	RESULTADOS																												
<p><b>Cita:</b> Yoon et al. (2005). (58)</p> <p><b>Lugar:</b> Corea del Sur</p> <p><b>Laboratorio y técnica:</b> MS/MS. - PE Sciex micro-LC Series 200 - Model PE Sciex autosampler</p> <p><b>Toma de muestra:</b> 48-72 horas de vida (95% fueron recogidas a las 72 horas) RN: punción en el talón Grupo alto riesgo: punción venosa</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> 35 ECM entre los que se encuentran: MMA, PA y TH1</p> <p><b>Cohorte:</b> <b>79 179 RN</b> (≈5,4% de los nacimientos anuales en Corea del Sur) También se cribaron 6 795 niños de alto riesgo</p> <p><b>Desde abril 2001 hasta marzo 2004</b></p> <p><b>Clasificación de muestras:</b> Si el resultado es positivo, se repite el análisis en la misma muestra de sangre en papel.</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> No concretados de forma específica. Repetición del perfil de acilcarnitinas, ácidos orgánicos en orina, Aas plasmáticos, análisis enzimático o test molecular.</p>	<p><b>Resultados:</b> Se detectaron 28 casos de ECM: 13 aminoacidopatías, 10 acidurias orgánicas y 5 alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos. La frecuencia global de detección fue del 1:2 800 con una sensibilidad del 97,67%, especificidad del 99,28%, tasa de rellamada del 0,05% y el VPP del 6,38%. Entre los niños de alto riesgo se confirmaron 20 casos de ECM: 11 aminoacidopatías, 3 acidurias orgánicas (1MMA y 1 PA) y 6 alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos. Los puntos de corte se establecieron inicialmente a partir del análisis de 6000 muestras de RN a término y se reajustaron a medida que se disponía de más resultados.</p> <table border="1" data-bbox="820 517 1670 681"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Período Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección <math>\mu\text{mol/L}</math></th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Corea del Sur</td> <td rowspan="3">2001-2004</td> <td rowspan="3">48-72 horas</td> <td>MMA</td> <td>C3=7.2 (+8SD)</td> <td>0</td> <td rowspan="3">79 179</td> <td>---</td> <td>---</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>C3/C2=0,58</td> <td>4</td> <td>1:19 795</td> <td>5,05</td> </tr> <tr> <td>TH1</td> <td>Tyr &gt; 358 <math>\mu\text{mol/L}</math></td> <td>1</td> <td>1:79 179</td> <td>1,26</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Descripción de los casos:</b> <b>MMA:</b> No se detectaron casos de MMA. <b>PA:</b> Se detectaron 4 casos de PA. Todos ellos presentaron niveles de C3 10 veces por encima del valor normal, y ratios C3/C2 entre 5 y 150 veces superior. Evolución relativamente favorable con el tratamiento precoz, aunque con ligero retraso del crecimiento. <b>TH1:</b> Se confirmó un caso debido a la presencia de SUAC en orina, analizada por CG-MS/MS.</p>	Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN	Corea del Sur	2001-2004	48-72 horas	MMA	C3=7.2 (+8SD)	0	79 179	---	---	PA	C3/C2=0,58	4	1:19 795	5,05	TH1	Tyr > 358 $\mu\text{mol/L}$	1	1:79 179	1,26
Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN																					
Corea del Sur	2001-2004	48-72 horas	MMA	C3=7.2 (+8SD)	0	79 179	---	---																					
			PA	C3/C2=0,58	4		1:19 795	5,05																					
			TH1	Tyr > 358 $\mu\text{mol/L}$	1		1:79 179	1,26																					

ESTUDIO	RESULTADOS																												
<p><b>Cita:</b> Comeau et al. (2004), (59)</p> <p><b>Lugar:</b> EE.UU.</p> <p><b>Objetivo:</b> Describir el New England Newborn Screening Program (NENSP)</p> <p><b>Técnica:</b> MS/MS.</p> <p><b>Toma de muestra:</b> &gt;2500g de peso, nacidos Massachusetts, Maine, New Hampshire, Rhode Island o Vermont.</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> 19 ECM cribadas entre las que incluye MMA, PA y TH1.</p> <p><b>Cohorte:</b> <b>318 565 RN</b> <b>15 Ene 1999 -31 Ene 2003</b></p> <p><b>Clasificación de muestras:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Marcadamente positivas, enfermedades en las que el progreso es rápido, el niño tiene factores de riesgo</li> <li>- Borderline, enfermedad con bajo riesgo de progreso rápido</li> </ul> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> No concretados de forma específica.</p>	<p><b>Resultados:</b> Con la introducción del programa MS/MS, observan durante el 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; 15 muestras positivas por caso detectado y 4 casos referidos a confirmación por caso detectado.</p> <p><b>Resultados fuera de rango:</b> Marcadamente positivos: pruebas diagnósticas Borderline: Recoger nueva muestra</p> <p><b>Casos detectados:</b> PPV general =7,7%</p> <table border="1" data-bbox="820 614 1658 829"> <thead> <tr> <th>Lugar</th> <th>Período Estudio</th> <th>Edad de cribado</th> <th>ECM</th> <th>Umbral detección <math>\mu\text{mol/L}</math></th> <th>Número de casos</th> <th>Población cribada</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Estados Unidos (Massachusetts)</td> <td rowspan="3">1999-2003</td> <td rowspan="3">Alcanzan 2500g de peso</td> <td>MMA</td> <td>C3=8 (+8SD) C4DC=0,8 (+10SD)</td> <td>2</td> <td rowspan="3">318 535</td> <td>1:159 268</td> <td>0,63</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>C3=8 (+8SD)</td> <td>3</td> <td>---</td> <td>0,6</td> </tr> <tr> <td>TH1</td> <td>Tyr &gt;445</td> <td>0</td> <td>---</td> <td>---</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>TH1:</b> Fue el ECM responsable del mayor número de falsos positivos (120/667) y del número de muestras referidas a confirmación (6/190). 120 muestras superan el umbral de corte establecido para la tirosina que requieren confirmación. No se detecta ningún caso. FP: 120; %FP: 0,04%; Especificidad: 99,96% y VP: 100%.</p>	Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN	Estados Unidos (Massachusetts)	1999-2003	Alcanzan 2500g de peso	MMA	C3=8 (+8SD) C4DC=0,8 (+10SD)	2	318 535	1:159 268	0,63	PA	C3=8 (+8SD)	3	---	0,6	TH1	Tyr >445	0	---	---
Lugar	Período Estudio	Edad de cribado	ECM	Umbral detección $\mu\text{mol/L}$	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN																					
Estados Unidos (Massachusetts)	1999-2003	Alcanzan 2500g de peso	MMA	C3=8 (+8SD) C4DC=0,8 (+10SD)	2	318 535	1:159 268	0,63																					
			PA	C3=8 (+8SD)	3		---	0,6																					
			TH1	Tyr >445	0		---	---																					

ESTUDIO	RESULTADOS	RESULTADOS																																																								
<p><b>Cita:</b> Schulze et al. (2003). (60)</p> <p><b>Lugar:</b> Baden-Württemberg (Alemania).</p> <p><b>Técnica:</b> MS/MS.</p> <p><b>Toma de muestra:</b> 3<sup>o</sup>-7<sup>o</sup> día (mediana 5 días). En los RN prematuros se repitió el test a los 14 días de vida.</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> 26 (incluye MSUD, GA-I, LCHADD, IVA y Homoc.).</p> <p><b>Cohorte:</b> 250 000 recién nacidos cribados desde abril de 1998 a septiembre de 2001. Si en la muestra uno o más parámetros estaban alterados, se repetía el análisis (13,8% del total). Si resultado positivo, se repetía el análisis en la misma muestra de sangre. Si existía una discrepancia clara entre los 2 análisis (1<sup>o</sup> análisis superaba el pto de corte &gt;30% y el 2<sup>o</sup> análisis era normal), se realizaba un 3<sup>o</sup> análisis y se usaba la media de los 2 resultados. Si se repetía el positivo en los nuevos análisis, un especialista con experiencia en enfermedades metabólicas decidía si el análisis era anormal (positivo) o normal (negativo) empleando un sistema de calificación que incluía la magnitud de la desviación del punto de corte y el perfil completo de metabolitos; se fue optimizando en base a los resultados de casos confirmados, datos de la literatura y análisis de la sensibilidad y la especificidad. En caso de resultado positivo, se tomaba una nueva muestra o se refería a un centro de tratamiento para su hospitalización si se consideraba que evitar más retraso era esencial para el bienestar del RN. Si el resultado era nuevamente positivo, se refería para confirmación diagnóstica.</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> MMA: Actividad enzimática en fibroblastos, ácido metilmalónico en orina, amonio y homocisteína en plasma. PA: Actividad enzimática en fibroblastos; tiglilglicina, ácido 3-OH-propiónico y metilcitrato en orina; amonio en plasma.</p>	<p><b>Puntos de corte:</b> MMA y PA: C3&gt;6,8; C4DC&gt;1; C3/CO&gt;0,19; C3/C2&gt;0,39 TH1: Tyr &gt;200; SUAC +.</p> <p><b>Resultados:</b> Se detectaron 106 casos de ECM. Incidencia global para todas las metabolopatías cribadas: 1:2 400 (1:2900-1:2000). Aminoacidemias: 65 RN; prevalencia: 1:3800 (IC 95% 1:5100–1:3100) Trastornos de ácidos grasos: 24 RN; prevalencia: 1:10 400 (IC 95%: 1:17 400–1:7400) Acidurias orgánicas: 17 RN; prevalencia 1:14 700 (IC 95%: 1:28 000–1:10 000). Resultados globales: 56 VP (formas clásicas), 50 VP (variantes), prevalencia 1:4500 (1:2400 con variantes), 825 FP (especificidad 99,67%), 4 FN (sensibilidad 96,36%), VPP 11,31%. Además, hubo 26 RN considerados positivos en el cribado y confirmado el resultado en la rellamada en los que el diagnóstico se consideró cuestionable debido a ser difícil de establecer o a que el paciente se perdió en el seguimiento.</p> <table border="1" data-bbox="737 627 1137 762"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MMA</td> <td>3</td> <td>1:83 333</td> <td>1,20</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>1</td> <td>1:250000</td> <td>0,4</td> </tr> <tr> <td>TH1</td> <td>1</td> <td>1:250000</td> <td>0,4</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="737 771 1243 879"> <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>MMA</td> <td>-</td> <td>3</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>100</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>-</td> <td>1</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>100</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>TH1</td> <td>249 948</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>51</td> <td>0,02</td> <td>100</td> <td>99,98</td> <td>1,92</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table>	ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	MMA	3	1:83 333	1,20	PA	1	1:250000	0,4	TH1	1	1:250000	0,4	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	MMA	-	3	-	-	-	100	-	-	100	PA	-	1	-	-	-	100	-	-	100	TH1	249 948	1	0	51	0,02	100	99,98	1,92	100	<p><b>Período de seguimiento:</b> 13,5 meses (0,1-38 meses). De los 106 casos de ECM, 97 (92%) se encontraron asintomáticos: 63 de 65 (97%) con aminoacidemias, 22 de 24 (92%) con trastornos de ácidos grasos y 12 de 17 (71%) con acidurias orgánicas. Seis RN tenían síntomas de diferente gravedad a pesar de un adecuado tratamiento, entre ellas, 1 MSUD y 2 GA-I. Los autores definieron beneficio como la prevención de morbimortalidad en niños con trastornos confirmados que necesitasen tratamiento, no hayan sido diagnosticados antes del cribado y permanezcan asintomáticos durante el seguimiento, con desarrollo psicomotor normal, no incapacidades graves y no crisis metabólicas. 70 de los 106 RN diagnosticados necesitaron tratamiento y los 36 restantes presentaban trastornos leves en los que la necesidad de tratamiento no estaba establecida. Nueve RN comenzaron con síntomas antes de disponer de los resultados del cribado: en seis se hizo el diagnóstico antes de los resultados y en 3, con el cribado. Por lo tanto, la eficiencia diagnóstica del MS/MS fue del 94%. Sesenta y uno de los 106 pacientes (58%) diagnosticados a través del cribado necesitaron tratamiento y permanecieron asintomáticos durante el período de seguimiento, por lo que se asume que 1:4100 se beneficiaron del cribado.</p> <p><b>Casos confirmados:</b> El caso de PA debutó y fue diagnosticado antes de que los resultados del cribado estuvieran disponibles. Se inició el tratamiento a los 4 días. Estaba sintomático a los 14 meses de seguimiento. El caso de MMA estaba asintomático al diagnóstico y permanecía sin síntomas a los 12 meses sin necesidad de tratamiento. Los 2 casos de Cbl C estaban sintomáticos antes de disponer de los resultados del cribado, y a los 30 y 7 meses de seguimiento. En 1 de ellos el diagnóstico se hizo antes de disponer de los resultados del cribado.</p> <p><b>Costes:</b> Teniendo en cuenta un coste de 7,5 \$ por test con MS/MS (del año 2003) y el beneficio de 1:4100 RN cribados, el coste de detección de un afectado sería de 30750 \$.</p>
ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																																							
MMA	3	1:83 333	1,20																																																							
PA	1	1:250000	0,4																																																							
TH1	1	1:250000	0,4																																																							
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																																	
MMA	-	3	-	-	-	100	-	-	100																																																	
PA	-	1	-	-	-	100	-	-	100																																																	
TH1	249 948	1	0	51	0,02	100	99,98	1,92	100																																																	

ESTUDIO	RESULTADOS												
<p><b>Cita:</b> Chace et al. (2001).</p> <p><b>Lugar:</b> Estados Unidos (lugar no especificado).</p> <p><b>Técnica:</b> MS/MS en muestras de sangre en papel con ionización por electrospray. (Derivatización como butilésteres). Marcadores: medición de C3, C3/C2.</p> <p><b>Toma de muestra:</b> No especificada. En caso de resultado positivo, se repetía la prueba en una 2ª muestra de sangre en papel. Los casos con resultado marcadamente positivo en la primera prueba o que permanecían positivos en la 2ª, eran referidos para confirmación diagnóstica.</p> <p><b>Cohorte:</b> 908 543 recién nacidos cribados desde 1992.</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> Cromatografía de gases/ espectrometría de masas (GC/MS) de ácidos orgánicos en orina y otras pruebas.</p>	<p><b>Puntos de corte:</b> MMA y PA: C3; C3/C2</p> <table border="1" data-bbox="822 463 1312 543"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MMA</td> <td>6</td> <td>1:151 424</td> <td>0,66</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>7</td> <td>1:129 792</td> <td>0,77</td> </tr> </tbody> </table> <p>Se detectaron 17 casos (7+7+3 como aciduria propiónica, MMA y mut) Se detectaron también 2 casos con CblC, 1 caso de déficit materno de vitamina B<sub>12</sub> y 1 caso indeterminado. FN=1 (no se especifica de qué enfermedad se trata). De los 14 casos con PA o MMA, 9 sobrevivieron, 1 murió y de los 4 restantes no se dispone de información. El uso de razones como C3/C2 reduce el número de falsos positivos y potencialmente minimiza los resultados falsos negativos. Aunque existen algunas diferencias en el perfil de acilcarnitinas entre la PA y la MMA, no es suficiente para el diagnóstico.</p>	ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	MMA	6	1:151 424	0,66	PA	7	1:129 792	0,77
ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN										
MMA	6	1:151 424	0,66										
PA	7	1:129 792	0,77										

ESTUDIO	RESULTADOS												
<p><b>Cita:</b> Zytkovicz et al. (2001).</p> <p><b>Lugar:</b> Massachusetts.</p> <p><b>Técnica:</b> MS/MS en muestra de sangre en papel. (Derivatización con butanol+HCl). Marcadores: C3 para MMA y PA. Metilmalonilcarnitina como marcador secundario para MMA.</p> <p><b>Toma de muestra:</b> 1-3 días de edad. En caso de resultado positivo, se repetía el análisis en la misma muestra de sangre en papel. Si la media del resultado de las 2 pruebas superaba el valor de corte, se remitía para confirmación.</p> <p><b>Cohorte:</b> 164 000 recién nacidos cribados en un período de 2 años. ≈5% de la población cribada eran RN ingresados en la UCI o con muy bajo peso al nacer.</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> No concretados de forma específica para MMA. PA: aumento tigilicina, 3-OH-propionato y metilcitrato en orina. Determinación de la actividad de propionilcarboxilasa en linfocitos. No se mencionan más pruebas.</p>	<p><b>Puntos de corte:</b> C3: 8 desviaciones estándar sobre la media poblacional. Metilmalonilcarnitina/deuterio-C8: 10 desviaciones estándar sobre la media poblacional.</p> <table border="1" data-bbox="822 481 1452 560"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MMA</td> <td>0</td> <td>--</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>2</td> <td>1:82 000</td> <td>1,22</td> </tr> </tbody> </table> <p>36 muestras iniciales positivas para C3 (de las que el 22,2% correspondían a RN con muy bajo peso al nacer o ingresados en la UCI), de las que 2 se mantuvieron positivas en la siguiente muestra. Se detectaron 2 casos de PA. Tasa de detección: 1:82 000. Tasa por 100 000 RN: 1,22. No se detectaron casos de MMA. Hubo 6 muestras iniciales positivas para metilmalonilcarnitina. Ambos asintomáticos al diagnóstico, aunque 1 de ellos había ingresado en varias ocasiones por cetoacidosis leve, pero sin descompensación metabólica. Los aumentos transitorios de C3 se observaron frecuentemente en RN con un grupo sanguíneo diferente al materno. Según los autores, necesidad de establecer puntos de corte diferentes para RN con muy bajo peso al nacer o ingresados en la UCI. En este estudio la prevalencia de metabolopatías en RN con muy bajo peso al nacer o ingresados en la UCI fue 5 veces mayor que la de la población general de RN, por lo que según los autores, en caso de RN ingresados en la UCI deben enviarse muestras para cribado cada 2 semanas y una muestra al alta de UCI.</p>	ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	MMA	0	--	--	PA	2	1:82 000	1,22
ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN										
MMA	0	--	--										
PA	2	1:82 000	1,22										

