

**DOCUMENTO DIVULGATIVO**

**PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE:  
Acidemia Glutárica Tipo I, Deficiencia de acil  
coenzima deshidrogenasa de cadena larga,  
Enfermedad de la orina con olor a Jarabe de  
Arce, Acidemia Isovalérica, Homocistinuria ,  
Tirosinemia Tipo I, Acidemia propiónica y Aci-  
demias metilmalónicas.**

junio 2024

Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas de la CAPV

## **CONSEJO ASESOR DE CRIBADO NEONATAL DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS**

**Presidenta:** D<sup>a</sup> Itziar Larizgoitia Jauregui

**Secretario:** D. Jon Iñaki Álvarez Uriarte

**Vocales:**

### **Los Coordinadores del Programa de Cribado Neonatal**

D<sup>a</sup>. Ana Aguirre Unceta-Barrenechea  
D<sup>a</sup>. Maria Estévez Domingo  
D.<sup>a</sup> Idoia Martínez Fernández de Pinedo.  
D<sup>a</sup>. Aitziber Pérez Fernández.

### **En representación de la Sociedad Vasco-Navarra de Pediatría**

D. Ignacio Díez López.

### **En representación de la Sociedad Vasca de Ginecología y Obstetricia**

D.<sup>a</sup> Mercedes Fraca Padilla.

### **En representación de la Dirección de Asistencia Sanitaria de Osakidetza**

D. Enrique Peiro Callizo.  
D.<sup>a</sup> Adelina Pérez Alonso.

### **En representación de la Dirección de Salud Pública y Adicciones del Departamento de Salud**

D. Jose Antonio Municio Martín  
D.<sup>a</sup> Nerea Ferrero Sáiz  
D<sup>a</sup> Mercedes Espada Sáez-Torre  
D.<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Jesús Lázaro-Carrasco de la Fuente

- a) **INTRODUCCIÓN**
- b) **CONSIDERACIONES GENERALES DEL CRIBADO DE LAS DIFERENTES ENFERMEDADES:**
  - **ACIDEMIA GLUTARICA TIPO 1 (GA-I).**
  - **DEFICIENCIA DE ACIL Co A DESHIDROGENASA DE CADENA LARGA (LCHADD).**
  - **ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE.**
  - **ACIDEMIA ISOVALERICA.**
  - **HOMOCISTINURIA.**
  - **TIROSINEMIA TIPO I**
  - **ACIDEMIA PROPIÓNICA**
  - **ACIEMIA METILMALÓNICAS**
- c) **PROCEDIMIENTO DEL CRIBADO NEONATAL**
  - **Protocolo acordado en la CAPV.**
  - **Laboratorio.**
  - **Descripción de los procesos y actividades: estrategia, recursos humanos y coordinación.**
- d) **SEGUIMIENTO DE CASOS POSITIVOS**

## a) INTRODUCCIÓN

El **Programa de Cribado Neonatal** es uno de los programas preventivo-asistenciales esenciales de Salud Pública. El objetivo principal es la prevención de discapacidades asociadas a **enfermedades congénitas** mediante su identificación precoz y la intervención sanitaria correspondiente para evitar el daño neurológico y reducir la morbi-mortalidad y las posibles discapacidades asociadas a dichas enfermedades.

El **Departamento de Sanidad** aplica, con **carácter universal**, desde el año 1982 en los hospitales públicos y clínicas privadas este programa a los más de catorce mil bebés que nacen en Euskadi cada año. Se basa en la extracción de una muestra de sangre a las 48 horas de vida (*“la prueba del talón”*) y el análisis posterior en el Laboratorio de Salud Pública para el cribado de 11 enfermedades: el hipotiroidismo congénito con una incidencia de 1 caso por cada 3.526 nacimientos en la CAPV, la Fenilcetonuria-PKU (1/14.967), la Deficiencia de Acil CoA deshidrogenada de cadena media, introducida en el 2007 en el Programa (1/18.992), la fibrosis quística introducida en el Programa en el 2010 (1/7.863), la Enfermedad de Celulas Falciformes introducida en el Programa en Mayo de 2011 (1/3.838), Homocistinuria (1/68.152), Acidemia Isovalérica (1/45.434), Acidemia Glutárica tipo I (1/136.303), la Deficiencia de Acil CoA deshidrogenasa de cadena larga(1/136.303) y la Enfermedad de la Orina con olor a Jarabe de Arce introducidas en el año 2014 en el Programa, así como la deficiencia de Biotinidasa introducida en el Programa en 2019 con una incidencia de 1/15.020 y la Hiperplasia Suprarrenal Congénita introducida en el Programa en junio del 2023 con una incidencia estimada para las formas clásicas de 1/15.000.

El Consejo Asesor de Cribado Neonatal , en su reunión de 24 de Septiembre de 2012 ha seleccionado, debatido y aprobado para su inclusión en el cribado neonatal, tras un periodo piloto estimado en dos años, la Acidemia Glutárica tipo I, La Deficiencia de acil coenzima deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD), El Jarabe de Arce, La Acidemia Isovalérica y la Homocitinuria en el Programa de Cribado Neonatal de enfermedades congénitas de la CAPV, estableciéndose un cronograma de actividades dirigidas a poder elaborar un Programa de Cribado Neonatal de las cinco enfermedades, así como a garantizar el correcto seguimiento de los que presenten la enfermedad, incluyendo, las Unidades Clínicas de Osakidetza.

El 23 de Julio de 2013, se aprobó en el Pleno del Consejo Inteterritorial del SNS las enfermedades que formaran parte del Programa de Cribado neonatal de Enfermedades Endocrino-Metabólicas incluido en la cartera común básica de servicios del SNS: Hipotiroidismo Congénito, Fenilcetonuria, Fibrosis Quística, Deficiencia de acil coenzima A deshidrogenadas de cadena media (MCADD), Deficiencia de 3-Hidroxi acil-CoA deshidrogenada de cadena larga (LCHADD), Acidemia Glutárica tipo I (GA-I) y Anemia Falciforme

El Consejo Asesor de Cribado Neonatal , en su reunión de 01 de Junio de 2023 ha seleccionado, debatido y aprobado para su inclusión en el cribado neonatal, tras un periodo piloto, la Tirosinemia tipo I (con una incidencia estimada 1/100.000) en el Programa de Cribado Neonatal de enfermedades congénitas de la CAPV, y en su reunión del 20 de febrero del 2024 la inclusión de las siguientes enfermedades: acidemias metilmalónicas (MMA), acidemia propiónica (PA), deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD), deficiencia primaria de carnitina (CUD), aciduria 3 hidroxí-3 metilglutárica (HMG) y la deficiencia de beta -cetotilasa (KTB), estableciéndose un cronograma de actividades dirigidas a poder elaborar un Programa

de Cribado Neonatal, así como a garantizar el correcto seguimiento de los que presenten estas enfermedades, incluyendo, las Unidades Clínicas de Osakidetza.

## **b) CONSIDERACIONES GENERALES DEL CRIBADO DE LAS DIFERENTES ENFERMEDADES**

### **ACIDEMIA GLUTÁRICA TIPO I (GA-I)**

Enfermedad autosómica recesiva causada por deficiencia hereditaria de la enzima glutaril-Coenzima A deshidrogenada (GCDH). El gen está localizado en el Cr19p 13.2, Se conocen más de 200 mutaciones. Desde la primera descripción por Goodman en 1975 existen publicados a nivel mundial más de 500 casos.

**PREVALENCIA AL NACER estimada en la CAPV (para 21.000 nacidos/año): 1 caso cada 4-5 años.**

- Prevalencia estimada 1/100.000 recién nacidos con considerable variación en diferentes países.
- En España (AECNE datos de programas de cribado neonatal actualizados a Dic.2010) : 7/595.662 (1/85.094)

Se ha identificado alta frecuencia de portador (> 1:10) en determinados grupos étnicos como la Comunidad Amish, los nativos Oji- Cree de Canadá, un grupo nómada de Irlanda y los Lumbee en Carolina del Norte.

#### **MORTALIDAD Y MORBILIDAD**

Sin tratamiento aproximadamente el 90% de los pacientes desarrollarán enfermedad neurológica durante un período de desarrollo cerebral limitado (edad de 3 a 36 meses) siguiendo una crisis encefalopática aguda precipitada a menudo por gastroenteritis, enfermedad febril intercurrente, inmunización o intervención quirúrgica.

La secuela neurológica característica de estas crisis es daño estriatal bilateral y alteraciones del movimiento. La distonía es el síntoma extrapiramidal dominante, superpuesto a hipotonía axial, con la edad hay tendencia a desarrollar distonía fija y parkinsonismo rígido-acinético.

La enfermedad neurológica conlleva incapacidad permanente con grados variables de afectación de la movilidad, problemas de alimentación, respiratorios y convulsiones.

La morbilidad y mortalidad es alta en pacientes que tienen una crisis. El riesgo de crisis encefalopáticas disminuye con la edad.

En un 10%-20% de los pacientes se demuestra enfermedad neurológica sin crisis encefalopática documentada (enfermedad de comienzo insidioso) o enfermedad de comienzo tardío.

El 50% de los pacientes diagnosticados clínicamente mueren antes de los 25 años de edad.

#### **PATOGENIA**

La enzima mitocondrial glutaril-CoA deshidrogenada interviene en el catabolismo de los aminoácidos lisina, hidroxilisina y triptófano.

Bioquímicamente la Aciduria glutárica tipo I (AGI) se caracteriza por una acumulación de ácido glutárico, ácido 3-OH glutárico, ácido glutacónico (menos frecuentemente) y glutarilcarnitina (C5DC) que pueden ser detectados en fluidos corporales (orina, plasma, LCR) y tejidos por

cromatografía gaseosa/espectrometría de masas (GC/MS) o por espectrometría de masas en tándem (MS/MS).

El ácido glutámico y sobre todo el ácido 3-hidroxiglutarico son neurotóxicos. afectando el metabolismo energético y los mecanismos de neurotransmisión a nivel cerebral, las concentraciones alcanzadas a nivel cerebral son superiores a las plasmáticas, durante la necrosis estriatal aguda se demuestra por técnicas de imagen edema citotóxico y reducción de la integridad neuronal.

Basado en la excreción urinaria de ácido glutámico se han definido dos subgrupos: bajos y altos excretores (que constituyen la mayoría). Los bajos excretores tienen actividad enzimática residual. Ambos tienen el mismo riesgo de desarrollar daño estriatal .

## **¿ES TRATABLE?**

La Aciduria glutámica tipo I es una enfermedad tratable, el tratamiento es efectivo , consiste básicamente en tratamiento dietético (dieta baja en lisina) en combinación con suplementación oral de Carnitina y riboflavina (menos frecuentemente) durante el tratamiento de mantenimiento y tratamiento intensificado de urgencia durante los episodios de enfermedad intercurrente.

Se han publicado guías de diagnóstico y tratamiento constatándose que el cumplimiento estricto de las recomendaciones terapéuticas mejora los resultados.

## **BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO**

En pacientes con diagnóstico y tratamiento precoz a través del cribado neonatal se reducen considerablemente las crisis encefalopáticas agudas, la morbilidad y mortalidad.

## **DIAGNÓSTICO**

La edad al diagnóstico clínico varía de 5 meses a 6 años.

Los signos, síntomas y alteraciones de laboratorio encontradas en los pacientes no son patognómicos (macrocefalia, encefalopatía aguda, daño de ganglios basales, enfermedad de la sustancia blanca, desórdenes del movimiento, hemorragia subdural y retiniana, elevación aislada de ácido glutámico, ácido 3-OH-glutarico y glutarilcarnitina (C5DC) en fluidos corporales), la combinación de dos o más alteraciones incrementa la probabilidad de aciduria glutámica tipo I.

La determinación enzimática y/o el estudio de las mutaciones confirmará o descartará la enfermedad.

## **CRIBADO Y DIAGNÓSTICO A TRAVÉS DEL CRIBADO**

### **Cribado neonatal**

La Aciduria glutámica tipo I ha sido incluida en el panel de enfermedades de cribado neonatal expandido en algunos países (Alemania, Austria, Bélgica, Dinamarca, Italia, Holanda, Polonia, Portugal, Canadá, EEUU, Costa Rica, Israel, Arabia Saudita, Qatar, Australia, Nueva Zelanda y Taiwán).

En España está incluida en los programas de cribado neonatal en algunas CCAA. (Grado de recomendación: A. Nivel de evidencia: I).

En el Reino Unido se ha iniciado un estudio piloto de cribado neonatal expandido el 16 de Julio de 2012 incluyendo las siguientes enfermedades MSUD, Hcys, GAI, IVA, LCHADD.

El objetivo del cribado neonatal de la AGI es reducir la incidencia de enfermedad neurológica.

El cribado se realiza mediante el análisis de acilcarnitinas por espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en muestras de sangre impregnada en papel.

El metabolito relevante es la glutarilcarnitina (C5DC) .

El nivel del punto de corte para C5DC debe ser establecido por cada Laboratorio . Un valor de C5DC por encima del punto de corte es considerado positivo y requiere seguimiento para confirmación diagnóstica. Puede detectarse elevación de C5DC en MAD (AGII), insuficiencia renal, AGI materna y aparente elevación en MCADD . Se han descrito casos aislados no detectados a través del cribado (bajos excretores y en muestras de recién nacidos mayores de 7 días de edad).

Algunos programas incorporan una estrategia binaria usando glutarilcarnitina como 1ª variable y ratios glutarilcarnitina/acilcarnitinas como variable secundaria.

## **CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA**

Cuantificación de ácidos orgánicos en orina mediante GC/MS: aumento de los ácidos glutárico, glutacónico y 3-OH-glutárico La determinación del ácido 3-OH-glutárico es más específica ya que los bajos excretores pueden tener niveles normales de ácido glutárico en orina.

Cuantificación de acilcarnitinas en plasma y orina mediante MS/MS. La determinación de glutarilcarnitina en orina es particularmente específica para los bajos excretores. Estudio de la actividad enzimática de la glutaril-CoA deshidrogenada.

Análisis molecular del gen GCDH.

## **RELACIÓN COSTE-BENEFICIO**

En general el cribado neonatal para un panel de enfermedades es más eficiente que para una enfermedad individual. La relación coste beneficio es favorable para el cribado neonatal de la AGI si se acompaña de otras patologías como MSUD, IVA, LCHADD.

La revisión realizada por Burton concluye que la evidencia para el cribado neonatal ampliado para las cinco enfermedades valoradas (MSUD, HCY, AGI, IVA, LCHADD) es favorable recomendando la realización de un estudio piloto.

En el Reino Unido se ha iniciado un estudio piloto durante un año de cribado neonatal ampliado en seis laboratorios, incluyendo cinco enfermedades: Enfermedad de la orina de jarabe de arce (MSUD), Homocistinuria resistente a piridoxina (Hcys), Aciduria glutárica tipo 1 (GA1), Acidemia isovalérica (IVA) y Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD). Al finalizar el estudio piloto se realizará un informe incluyendo un estudio de coste-efectividad. ([www.expandedscreening.org](http://www.expandedscreening.org))

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Boy N, Opp S, Heringer J, Okun JG, Sauer SW, Kölker S. Glutaric aciduria type I: A translational approach to an enigmatic disease. *Journal of Pediatric Sciences* 2011;3(1):e67
2. Burton H, Moorthie S. Expanded newborn screening A review of the evidence Second edition, May 2010. [www.phgfoundation.org](http://www.phgfoundation.org)

3. Heringer J, Boy N, Ensenauer R, Assmann B, Zschocke J, Harting I, Lücke T, Maier EM, Mühlhausen C, Haege G, Hoffmann GF, Burgard P, Kölker S. Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type I . *Annals of Neurology* (2010) 68(5):743-752
4. Kölker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Burlina AB, Burlina AP, Dixon M, Duran M, Goodman SI, Koeller DM, Müller E, Naughten ER, Neumaier-Probst E, Okun JG, Kyllerman M, Surtees RA, Wilcken B, Hoffmann GF, Burgard P. Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). *J Inherit Metab Dis* (2007) 30:5-22
5. Kölker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Boneh A, Burlina AB, Burlina AP, Dixon M, Duran M, García Cazorla A, Goodman SI, Koeller DM, Kyllerman M, Mühlhausen C, Müller E, Okun JG, Wilcken B, Hoffmann GF, Burgard P. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I – revised recommendations. *J Inherit Metab Dis* (2011) 34:677–694
6. Lindner M, Ho S, Fang-Hoffmann J, Hoffmann GF, Kölker S. Neonatal screening for glutaric aciduria type I: Strategies to proceed. *J Inherit Metab Dis* (2006) 29:378-382
7. Marín Soria JL, Aldamiz-Echevarria L, Castiñeiras Ramos DE, Dalmau Serra J, Fernández Sánchez A y cols. Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro. Documento de consenso. AECOM, AEP-SEIM, SEQC-DP, 2009.
8. AECNE. Programas de cribado neonatal en España. <http://aecne.es/datos.htm>
9. Expanded newborn screening. [www.expandedscreening.org](http://www.expandedscreening.org)

## LCHADD

La deficiencia de LCHAD es uno de los defectos que se producen cuando se afecta la proteína mitocondrial trifuncional (MTP).

### PREVALENCIA AL NACER estimada en la CAPV (para 21000 nacidos / año).

- Basándonos en datos de Galicia (1:34000) 1 caso cada año y medio.
- Basándonos en datos de Inglaterra y Gales 1:218,564 1 caso cada 10 años y medio
- Basándonos en otras estimaciones (Mex) 1:50000-1:200000.
- AECNE 2010 (sobre 595.662 nacidos en Andalucía Occidental-Sevilla-, Ceuta y Melilla, Extremadura, Galicia y Murcia) : 1: 198.554

Desconociendo nuestra incidencia cabe estimar que tendríamos un caso entre cada año y medio y cada diez años siendo esta última la estimación más probable.

### MORTALIDAD Y MORBILIDAD

Algunos niños tienen síntomas ya en los primeros días de vida, pero la mayoría presentan clínica más adelante. Se espera que más de la mitad de los pacientes que presenten clínica, mueran. Evolución con afectación cardiaca, del SNC, patología ocular y hepática y encefalopatía progresiva.

En la experiencia publicada por Frazier *et al.* 1 caso murió por descompensación metabólica y/o prematuridad antes del cribado, pero el test realizado inmediatamente después de morir fue positivo. Sander *et al.* comunicaron 11 detectados por screening: 1 paciente tuvo síntomas antes de tener el resultado; 9 desarrollaron el cuadro típico; sólo 1 paciente seguía normal a los 3 años. Los síntomas incluyeron hipoglucemia, cardiomiopatía, rabdomiolisis asociada con infecciones y episodios de descompensación metabólica (Cfr.: *Expanded newborn screening: A review of the evidence. 2<sup>nd</sup> Ed 2010* [www.phgfoundation.org](http://www.phgfoundation.org))

### PATOGENIA:

La LCHADD se incluye el posible defecto de tres de los escalones de la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga dependientes de la MTP:

ENFERMEDAD	FENOTIPO BIOQUIMICO	FENOTIPO CLINICO
Deficit aislado LCHAD	Afectación primaria LCHAD, o deficiencia parcial en enzimas piruvato deshidrogenasa y enolasa	Miopatía, cardiomiopatía y enfermedad hepática
Deficit general de la proteína funcional (MTP)	Los tres enzimas MTP deficientes	Parecidas a LCHADD pueden ser más graves y con afectación
Déficit aislado de LKAT	Afectación primaria de LKAT	precoz cardiaca severa.

La enfermedad característica, autosómica recesiva, se produce por una deficiencia de la 3-hidroxiacil CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD) alterándose la oxidación de esos ácidos grasos.

La relación del fenotipo bioquímico anormal con el desarrollo de la enfermedad consiste en que se produce la acumulación tóxica de esteres de acil-CoA de cadena larga con incapacidad de sintetizar cuerpos cetónicos que constituyen una fuente de energía básica para órganos tales como el corazón y el cerebro. Su gravedad varía con el fenotipo bioquímico.

## ¿ES TRATABLE?

Se tiene que evitar el ayuno, limitar la ingesta de ácidos grasos de cadena larga y proporcionar una adecuada suplementación mineral y vitamínica. Hay que acordar con la familia un plan en caso de emergencia que abarque el nivel familiar, la atención primaria y la atención hospitalaria (especializada).

## BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO PRECOZ

La identificación y el tratamiento precoces evitando la descompensación metabólica son eficaces para reducir el riesgo de muerte, de complicaciones a largo plazo y de morbilidad. Esto es así para la deficiencia de LCHAD, pero no para las formas debidas a déficit de la proteína trifuncional mitocondrial (MPT) ni al de 3-Ketoacil-CoA Tiolasa de cadena larga (LKAT) que no se benefician tanto.

## CRIBADO Y DIAGNÓSTICO

**El cribado** de LCHAD se ha hecho posible con el desarrollo de la aplicación del MS/MS y se basa en el análisis de la 3 hidroxihexadecanoilcarnitina (C 16 OH-acilcarnitina). Esta acilcarnitina (C 16 OH) se eleva en todos los defectos de la MPT, incluidos los de la LCHAD aislada, la LKAT y el déficit general de MTP. La sensibilidad y la especificidad son virtualmente del 100% con falsos positivos de 0'002-0'006% y sin falsos negativos.

**La confirmación** de un déficit de MTP se establece mostrando la presencia de ácidos orgánicos en orina y de acilcarnitinas en sangre (C 16: 1 OH; C 18 OH; C 18: 1 OH y cociente C16 OH / C 16). Si se desea precisar el fenotipo bioquímico se puede medir la actividad enzimática en cultivos de fibroblastos de piel o en linfocitos. Esta información no cambia el tratamiento aunque puede alterar el pronóstico. El análisis genético molecular se inicia buscando la mutación más común del gen HADHA que es la 1528G>C ( 60-70%).

## RELACIÓN COSTE/BENEFICIO

Para la inclusión aislada de esta entidad en el programa de cribado neonatal no se obtiene una relación coste/beneficio favorable en las revisiones manejadas: ICERs (incremental cost-effectiveness ratios) y QALYs (quality adjusted life years) <sup>(1)</sup>. Dichos datos apoyan que en general el cribado de múltiples patologías es más eficiente que el de una sola entidad, por lo que a este efecto recomiendan la inclusión junto a LCHAD de tres de las otras patologías que analizan en su estudio (MSUD, GA1 y IVA).

Un Documento de Consenso de grupos de trabajo españoles (AECOM, AEP-SEIM, y SEQC-DP), en 2009 han incluido la LCHAD en el grupo A II (Nivel de Recomendación A y Nivel de Evidencia II) para su incorporación al cribado neonatal <sup>(2)</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burton H, Moorthie S. Expanded newborn screening: A review of the evidence. 2<sup>nd</sup> Ed 2010. This report can be downloaded from our website: [www.phgfoundation.org](http://www.phgfoundation.org)
2. Marín Soria J. L.; Aldamiz-Echevarria L.; Castiñeiras Ramos D.E.; Dalmau Serra J.; Fernández Sánchez A.y cols. Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro Documento de consenso AECOM, AEP-SEIM, SEQC-DP, 2009.

3. Vela-Amieva M, Belmont-Martínez L, Fernández-Lainez C, Ramírez-Frías C, Ibarra-González I. Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. Acta Pediatr Mex 2009;30(3):156-62
4. AECNE. Programas de cribado neonatal en España. Datos actualizados a diciembre de 2010. <http://aecne.es/datos.htm>

## **LA ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE (MSUD).**

La MSUD es una condición autonómica recesiva causada por un defecto de la actividad del complejo "deshidrogenada de los  $\alpha$ -cetoácidos de cadena ramificada" (BCKAD), con acumulo tóxico en el organismo de los aminoácidos leucina, isoleucina, valina y aloisoleucina y sus derivados metabólicos, responsables de la grave afectación neurológica que presentan estos enfermos.

El BCKAD es un complejo enzimático con tres componentes catalíticos diferentes y dos enzimas reguladoras codificado por 6 genes. La MSUD se origina por mutaciones en los genes que codifican los componentes catalíticos.

### **PREVALENCIA AL NACER**

Se acepta una frecuencia a nivel mundial de 1/185.000 RN (sobre 26,8 millones de RN cribados) y 1/120.000 en Europa con grandes variaciones en diferentes regiones y grupos étnicos:

- USA: 1/200.000 RN (California:1/110.000 sobre 2.200.000 RN cribados)
- UK: 1/116.000 sobre 700.000 RN cribados
- Portugal: 1/86.000 sobre 434.000 RN cribados
- Judíos Ashkenazi: 1/26.000 ("enfermedades judías")
- Galicia: 1/46.270 sobre 231.353 RN cribados

Desconociendo nuestra incidencia, si se aplican los resultados de los informes españoles se podría esperar un caso de MSUD cada 2 años en la CAPV.

### **MORTALIDAD Y MORBILIDAD**

Existen tres fenotipos de MSUD sin una clara diferencia clínica ni terapéutica entre ellas, ya que el trastorno se comporta como un continuum de severidad y el tratamiento es el mismo. La forma intermedia es la más fácil de controlar y la mortalidad neonatal precoz es más propia de la forma clásica.

El 75-80% de los pacientes presentan la forma clásica de la enfermedad, que se caracteriza por una actividad enzimática del 0-2% y por presentarse en los primeros días de vida con encefalopatía y edema cerebral. Sin tratamiento adecuado es de pronóstico fatal.

Las formas moderadas, con una actividad enzimática entre el 3 y el 30% de lo normal, pueden aparecer más tarde, y la forma intermitente con una actividad enzimática entre el 5 y el 20% de lo normal, puede permanecer asintomática durante años.

No ha sido establecida una correlación entre el genotipo y el fenotipo excepto en el caso de deficiencia E3.

### Clasificación clínica de la MSUD

Fenotipo	Edad de comienzo	Sintomatología	Datos bioquímicos
Clásica	Neonatal precoz	Rechazo alimentación Hiper o hipotonía Cetoacidosis Convulsiones	Elevación de la aloisoleucina, "leucinas" y cetoácidos.
Intermedia	Variable: de 6 meses a 7 años	Retraso crecimiento y retraso psicomotor Ataxia y convulsiones No suele haber cetoacidosis.	Elevación de la aloisoleucina, "leucinas" y cetoácidos. Actividad enzimática 3-30% de normal.
Intermitente	Variable: Lactante-adulto	Desarrollo inicial normal. Las infecciones u otro estrés metabólico pueden producir ataxia, convulsiones y/o cetoacidosis que puede ser fatal.	Concentración normal de los aminoácidos en las intercrisis. Actividad enzimática 5-20% de normal.
Sensible a la tiamina	Variable: Lactante	Similar a la forma intermedia	Las "leucinas" y sus cetoácidos responden a la tiamina
Deficiencia E3	Variable:  Lactante	Normalmente sin síntomas neonatales. Desmedro y retraso mental rápido y progresivo.	Elevación $\alpha$ -cetoglutarato y piruvato.

### ¿ES TRATABLE?

El tratamiento es dietético con restricción de proteínas naturales, y a base de suplementos dietéticos con una mezcla de aminoácidos sintéticos exentos de isoleucina, leucina y valina, hidratos de carbono, lípidos, vitaminas, minerales y oligoelementos.

Una vez hecho el diagnóstico por cribado neonatal, el tratamiento debe ser instaurado inmediatamente antes de que se presente la descompensación metabólica grave, siendo necesario habitualmente iniciarlo con detoxicación extracorpórea mediante diálisis peritoneal.

En la actualidad se dispone de los productos dietéticos para el tratamiento nutricional de los pacientes MSUD desde el nacimiento hasta la edad adulta. El objetivo es conseguir un estado nutricional normal, evitar las crisis de descompensación y mantener la leucina, que es el aminoácido más neurotóxico, dentro de unos niveles adecuados.

El control debe ser especialmente estricto durante los primeros 6 años de vida por el mayor riesgo de descompensaciones que existe en esa edad.

Se requieren por lo tanto un control periódico por un experto en enfermedades metabólicas y protocolos bien establecidos para el tratamiento de urgencia en las crisis de descompensación.

Para algunos pacientes el trasplante hepático puede ser una solución razonable lográndose con ello un adecuado y definitivo control de la enfermedad.

### PRONÓSTICO

El pronóstico es muy malo para los pacientes con la forma clásica de la MSUD que no fueron diagnosticados y tratados precozmente; la muerte o la supervivencia pero con severo daño cerebral es lo esperado.

Con un tratamiento temprano y de por vida los niños con la MSUD generalmente pueden llevar una vida saludable y desarrollarse normalmente. El tratamiento precoz ayuda a prevenir el daño cerebral y el retraso mental, pero a veces a pesar de un tratamiento precoz y adecuado algunos niños presentan edema cerebral o tienen episodios de crisis metabólica. Los niños que sufren

crisis metabólicas repetidas pueden desarrollar daño cerebral permanente con problemas de aprendizaje, retraso mental o espasticidad de por vida.

Un tercio de los 150 pacientes reportados con diagnóstico por cribado neonatal y buen control tenían un IQ mayor que 90, y otro tercio tenía un IQ entre 70 y 90.

Kaplan informó que los pacientes con la forma clásica de MSUD diagnosticados a una edad media de 3.5 días tuvieron un desarrollo neurológico normal, pero no cuando el diagnóstico se hizo a partir de los 10 días de vida.

## **CRIBADO NEONATAL**

El cribado neonatal se realiza cuantificando mediante MS/MS la suma total de los aminoácidos ramificados (leucina, isoleucina, aloisoleucina y valina) en una muestra de sangre desecada obtenida a partir de las 48 horas de vida.

El MS/MS no puede cuantificar separadamente cada aminoácido, pero la elevación de las “leucinas” es muy sugestivo de MSUD.

La expectativa de “retesting” según los distintos informes existentes oscila entre el 0.01% y el 0.03%.

La alimentación parenteral frecuentemente produce una elevación de las “leucinas” con resultados falsos (+) en el cribado, y debe tenerse en cuenta.

Las formas variantes de MSUD pueden escapar al cribado neonatal. No se conoce la producción endógena de los aminoácidos ramificados y su incremento en un RN sin ingesta proteica. No es aconsejable realizar el cribado de la MSUD a un RN de 48 horas de vida que no ha ingerido todavía proteínas suficientes.

La aloisoleucina es el único marcador patognomónico de la enfermedad y no puede ser identificado por MS/MS, pero existe un test de segundo nivel que permite cuantificar la aloisoleucina en la misma muestra inicial de sangre desecada antes de realizar las pruebas diagnósticas. El problema con este test de 2º nivel sobre la muestra inicial es que se desconoce la velocidad con que aumenta la concentración de la aloisoleucina en sangre, no garantizándose que ocurra antes de los 5 días de vida, y la muestra inicial se obtuvo a las 48 horas de vida.

Actualmente el cribado de la MSUD se realiza total o parcialmente en 12 países de Europa (Austria, Bélgica, República Checa, Dinamarca, Alemania, Hungría, Irlanda, Holanda, Portugal, España, Polonia e Islandia) de los 39 analizados.

## **PRUEBAS DIAGNÓSTICAS**

El diagnóstico debe confirmarse cuantificando separadamente y de forma inmediata los aminoácidos en una nueva muestra de sangre, y los ácidos orgánicos en orina, para confirmar o descartar la enfermedad.

El tratamiento de urgencia se deberá iniciar aún antes de confirmarse el diagnóstico ante un RN con cribado sospechoso de MSUD y clínica compatible.

Conocer la medida de la actividad enzimática puede informar de la severidad de la enfermedad.

## RELACIÓN COSTE/BENEFICIO

El análisis de los beneficios del cribado neonatal aislado de esta enfermedad es cuando menos problemático ya que no se conoce ni su prevalencia ni los costes de su cribado, diagnóstico y tratamiento, como tampoco los años de vida ganados (QUALYs) con su diagnóstico precoz.

Una variable importante a tener en cuenta es el ahorro que supondría el cribado neonatal en gastos sanitarios y sociales al evitar los pacientes sin diagnóstico precoz que sobreviven con secuelas.

Los informes publicados no analizan el coste/beneficio de añadir una enfermedad aislada, salvo para el MCAD, y lo hacen sobre el cribado expandido utilizando el MS/MS para el cribado de un paquete de 14-21 enfermedades, demostrando que genera importantes beneficios sanitarios y económicos.

El único informe encontrado sobre el beneficio inmediato de cribar aisladamente la MSUD (Simon, 2006) demuestra que el cribado permite un tratamiento presintomático de la enfermedad, pero concluye que su eficacia dependerá de la posibilidad del traslado inmediato del RN a un centro metabólico.

El documento de consenso de los grupos de trabajo españoles con actividad en el tratamiento, no en el cribado, de enfermos con EIM (AECOM, AEP-SEIM, SEQC-DP) de 2.009 ha incluido a la MSUD en el grupo A II, grado de recomendación A y evidencia II, para su incorporación al cribado neonatal, es decir recomendación firme de su inclusión a pesar de que la fortaleza de la evidencia sea limitada.

## RESUMEN

La MSUD es una enfermedad autosómica recesiva causada por el catabolismo defectuoso y su acumulo de los aminoácidos leucina, isoleucina, aloisoleucina y valina. La incidencia en Europa se asume ser de 1/120.000 RN, pero es mayor en algunos grupos étnicos.

Los fenotipos clínicos forman un continuum de severidad y son genéticamente heterogéneos. La forma más común es la clásica (severa), que se manifiesta como una enfermedad catastrófica en el periodo neonatal inmediato.

La forma clásica puede detectarse por MS/MS, pero otras formas más raras, especialmente la forma intermitente, pueden escapar al cribado.

El tratamiento está basado en una dieta especial y en la pronta detección y tratamiento de las crisis metabólicas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burgard P, et al. EU Tender "Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member States of the European Union" Short Executive Summary of the 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 Network of Experts on newborn Screening. 2011
2. Burton H, Moorthie S. Clinical and epidemiological overview of the five selected inherited metabolic diseases. En Expanded newborn screening: A Review of the evidence. 2nd Ed 2010:17-24

3. Consellería de Sanidade. Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública. Actualización del programa gallego para la detección precoz de enfermedades endocrinas y metabólicas en período neonatal. Resultados 2.010. (publicación electrónica)
4. Couce ML, Castiñeiras DE, Bóveda MD, Iglesias AJ, Cocho de Juan JA y Fraga JM. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de jarabe de arce, experiencia en Galicia. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:337-43
5. Dalmau J, Fernandez A, Sanchez-Valverde F y Vitoria I. Enfermedad de orina de jarabe de arce. En *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. Ed Ergon. Pablo Sanjurjo y A Baldellou 3ª Ed 2.010:487-498
6. Kaplan P, Mazur A, Field M, Berlin JA, Berry GT et al. Intellectual Outcome in Children with Maple Syrup Urine Disease. *J Pediatr* 1991; 119:46-50
7. Lauren E. Cipriano, BSc, BA,<sup>1</sup> C. Anthony Rugar, PhD,<sup>2</sup> Gregory S. Zaric, PhD<sup>1</sup> The Cost-Effectiveness of Expanding Newborn Screening for up to 21 Inherited Metabolic Disorders Using Tandem Mass Spectrometry: Results from a Decision-Analytic Model 2007, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) 2007;10:83–97
8. Martin Soria JL, Aldamiz-Echevarria L, Castiñeiras DE, Dalmau J, Fernandez A. y cols. Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro. Documento de consenso AECOM, AEP-SEIM, SEQC-DEP, 2009
9. Ralph Fingerhut<sup>1</sup>, Eva Simon, Esther M. Maier, Julia B. Hennermann, Udo Wendel. Maple Syrup Urine Disease: Newborn Screening Fails to Discriminate between Classic and Variant Forms. *Clinical Chemistry* 2008;54:10 :1739-1741
10. Simon E, Fingerhut R, Baumkötter, Konstantopoulou V, Ratschmann y Wendel U. Maple syrup urine disease: Favourable effect of early diagnosis by newborn screening on the neonatal course of the disease. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:532-537
11. Oglesbee, D y cols. Second-Tier Test for Quantification of Alloisoeucine and Branched-Chain Amino Acids in Dried Blood Spots to Improve Newborn Screening for Maple Syrup Urine Disease (MSUD). *Clinical Chemistry* 2008;54:542-549
12. Using Tandem Mass Spectrometry: Results from a Decision-Analytic Model 2007, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) 2007;10:83–97

## ACIDEMIA ISOVALERICA

La Acidemia Isovalérica (AIV) es una de las acidemias orgánicas más frecuentes. Está causada por la deficiencia de la flavoenzima mitocondrial isovaleril-CoA deshidrogenasa (dentro de la vía de degradación de la leucina).

### PREVALENCIA AL NACER estimada en la CAPV (para 21.000 nacidos / año)

- Basándonos en datos de **Inglaterra y Gales: 1 in 155.396**
- Basándonos en otras estimaciones (Mex) 1:62.500.
- AECNE 2010 (sobre 595.662 nacidos en Andalucía Occidental-Sevilla-, Ceuta y Melilla, Extremadura, Galicia y Murcia) : 1: 595.662
- Basándonos en datos de algunas regiones de Alemania: 1:62.500.

**Desconociendo nuestra incidencia cabe estimar que tendríamos un caso entre cada año y medio y cada 7 años.**

### MORTALIDAD Y MORBILIDAD

Existen 2 presentaciones, una más grave y temprana, en las dos primeras semanas de vida, y otra crónica intermitente en el primer año de vida. Aproximadamente en la mitad de los casos la enfermedad debuta en el periodo neonatal.

Algunos niños tienen síntomas ya en los primeros días de vida, pero la mayoría presentan clínica más adelante. Se espera que más de la mitad de los pacientes que presenten clínica, mueran. Los recién nacidos inicialmente están bien, comenzando con vómitos, letargia, con progresión al coma (crisis metabólica).

En la experiencia publicada con 37 pacientes, 28 debutaron en las primeras 2 semanas de vida, 7 entre las 2 semanas y el primer año, y los dos restantes después del año. 16 fallecieron, y de los 21 que están vivos, 7 tienen problemas de aprendizaje leve-moderadas. Según Hoffman et al. no hubo casos clínicamente sintomáticos antes del resultado del cribado. Según Schulze et al. Hubo un caso con sintomatología antes de recibir el resultado del screening, que falleció un día más tarde. (Cfr.: *Expanded newborn screening: A review of the evidence*. 2<sup>nd</sup> Ed 2010 [www.phgfoundation.org](http://www.phgfoundation.org))

### PATOGENIA:

La AIV, es una enfermedad autosómica recesiva, y está causada por la deficiencia de la enzima isovaleril-CoA deshidrogenasa que metaboliza el isovaleril-CoA a 3-metilcrotonil-CoA, tercer paso en la ruta de la degradación de la leucina. En la AIV como consecuencia del defecto enzimático se produce un acúmulo intracelular de isovaleril-CoA con la aparición de metabolitos característicos en líquidos biológicos y olor característico a "pies sudados". El metabolito más característico patognomónico de la enfermedad, es la isovalerilglicina, presente siempre en la orina de los afectados por esta enfermedad. En las descompensaciones, además, pueden aparecer otros metabolitos.

### ¿ES TRATABLE?

Restricción dietética de proteínas, en especial niveles bajos de leucina, y suplementos de carnitina y/o glicina. Tratamiento de urgencia en las descompensaciones metabólicas. Hay que acordar con la familia un plan en caso de emergencia que abarque el nivel familiar, la atención primaria y la atención hospitalaria (especializada).

## BENEFICIOS DEL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO PRECOCES

La detección y el tratamiento precoces de esta enfermedad, evitando la descompensación metabólica, son eficaces para reducir el riesgo de muerte y de secuelas irreversibles. En general, siempre que haya habido un buen seguimiento del tratamiento, sin daños neurológicos irreversibles durante la primera infancia, el pronóstico es bueno. Además de disminuir la mortalidad y morbilidad, existe la posibilidad de realizar consejo genético a la familia, y así prevenir nuevos casos.

## CRIBADO Y DIAGNÓSTICO

**El cribado** de la AIV se ha hecho posible con el desarrollo de la aplicación del MS/MS y se basa en el análisis de la isovalerilcarnitina (C5). Puede haber elevaciones de la C5 en otras enfermedades metabólicas, en la deficiencia de 2-metilbutiril-CoA deshidrogenasa y en la aciduria glutárica tipo 2 (GA2). Si otras acilcarnitinas están elevadas sugiere el diagnóstico de GA2. Pueden aparecer falsos positivos en la administración de antibióticos generadores de ácido pivalico. La sensibilidad y la especificidad son virtualmente del 100%, con falsos positivos del 0,02 % (Schulze et al.) valor predictivo positivo 10,81 y sin falsos negativos.

**La confirmación** diagnóstica se establece mostrando la presencia de ácidos orgánicos en orina: aumento de isovalerilglicina y ácido 3-OH-isovalérico, así como de otros metabolitos asociados a la acumulación de isovaleril-CoA (4-OH-isovalérico, metilsuccínico, metilfumárico, isovalerilglucurónico). Cuantificación de acilcarnitinas en plasma/suero mediante MS/MS. Estudio de la actividad enzimática de la isovaleril-CoA deshidrogenasa o incorporación de C14-isovalerato en fibroblastos de piel. Análisis molecular del gen IVD. Aunque no ha sido identificada una firme correlación fenotipo-genotipo, sugiere que la mutación 932C>T (A282V), es la más leve y prevalente en pacientes identificados a través del cribado neonatal ampliado. En un estudio cerca de la mitad de las mutaciones diagnosticadas por el cribado neonatal contenían esta mutación común. Todos los recién nacidos con esta mutación permanecieron asintomáticos con una leve o nula restricción proteica en la dieta.

## RELACIÓN COSTE/BENEFICIO

Para la inclusión aislada de esta entidad en el programa de cribado neonatal no se obtiene una relación coste/beneficio favorable en las revisiones manejadas: ICERs (incremental cost-effectiveness ratios) y QALYs (quality adjusted life years) <sup>(1)</sup>. Dichos datos apoyan que en general el cribado de múltiples patologías es más eficiente que el de una sola entidad, por lo que a este efecto recomiendan la inclusión junto a la Acidemia Isovalérica, de tres de las otras patologías que analizan en su estudio (MSUD, GA1 y LCHAD).

Un Documento de Consenso de grupos de trabajo españoles (AECOM, AEP-SEIM, y SEQC-DP), en 2009 han incluido la Acidemia Isovalérica en el grupo A I (Nivel de Recomendación A y Nivel de Evidencia I) para su incorporación al cribado neonatal <sup>(2)</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burton H, Moorthie S. Expanded newborn screening: A review of the evidence. 2nd Ed 2010. This report can be downloaded from our website: [www.phgfoundation.org](http://www.phgfoundation.org)
2. Marín Soria J. L.; Aldamiz-Echevarria L.; Castiñeiras Ramos D.E.; Dalmau Serra J.; Fernández Sánchez A.y cols. Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro Documento de consenso AECOM, AEP-SEIM, SEQC-DP, 2009.
3. Vela-Amieva M, Belmont-Martínez L, Fernández-Lainez C, Ramírez-Frías C, Ibarra-González I. Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. *Acta Pediatr Mex* 2009;30(3):156-62
4. AECNE. Programas de cribado neonatal en España. Datos actualizados a diciembre de 2010. <http://aecne.es/datos.htm>

## HOMOCISTINURIA

La homocistinuria, también conocida como deficiencia de cistationina beta sintasa o la deficiencia de CBS, es un trastorno hereditario del metabolismo del aminoácido metionina, a menudo con cistationina beta sintasa.

Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva

La homocistinuria representa un grupo de trastornos metabólicos hereditarios que se caracterizan por una acumulación de homocisteína en el suero y un aumento de la excreción de homocisteína en la orina. Los síntomas iniciales, si están presentes, son vagos.

Los síntomas que se presentan son la ectopia lentis pudiendo manifestarse a partir de los 2 años de edad, hábito marfanoide, osteoporosis... Los individuos no tratados presentan tromboembolismos y puede haber retraso mental de diversa intensidad.

### **PREVALENCIA AL NACER estimada en la CAPV (para 21000 nacidos / año).**

La causa más frecuente de homocistinuria es un defecto en la enzima cistationina  $\beta$ -sintasa (CBS), lo que se conoce como "clásico" de la homocistinuria, presenta una incidencia global en el Reino Unido de que alrededor de 1 por cada 100.000 nacidos vivos, aunque es considerablemente más alta en ciertos grupos étnicos, como los de ascendencia irlandesa (1.65.000). Por otro lado Japón pasa 1/900.000.

La media global mundial está entre 1/200.000 y 1/300.000

Las otras formas son menos comunes que la homocistinuria clásica.

Desconociendo nuestra incidencia cabe estimar que tendríamos un caso cada 4 a 10 años, siendo esto segundo, la frecuencia o estimación el de mayor probabilidad.

### **MORTALIDAD Y MORBILIDAD**

El pronóstico en los pacientes no tratados es malo. Un 25% mueren de vasculopatía antes de los 30 años.

El tratamiento precoz mejora el pronóstico, pero también depende de la heterogeneidad clínica pues el 50% de los pacientes que responden favorablemente a la vitamina B6 presentan manifestaciones clínicas más leves.

Los pacientes no piridoxin sensibles con el tratamiento temprano adecuado (dietético y/o medicamentoso) presentan en general una evolución clínica buena o aceptable.

Los heterocigotos y otras personas con altas concentraciones plasmáticas de homocisteína muestran un mayor riesgo de enfermedad oclusiva vascular periférica y cerebral prematura.

### **PATOGENIA**

La alteración de la enzima CBS lleva a una acumulación de homocisteína en el suero, los diferentes tejidos y un aumento de la excreción de homocisteína en la orina.

De este acumulo en los diferentes tejidos se desprende la diferente expresividad clínica.

## ¿ES TRATABLE?

No hay cura específica. Sin embargo, el conocimiento precoz de la dolencia permite una adaptación nutricional basada en la modificación de los aportes de nutrientes que suponen la base de la acumulación del metabolito. Algunos casos responden a dosis altas de vitamina B6 (también conocida como piridoxina) ( 50% responden a este tratamiento). Aquellos que no responden requieren una dieta baja en metionina, y la mayoría necesitará un tratamiento con trimetilglicina.

Una dosis normal de suplemento de ácido fólico y, ocasionalmente, la adición de cisteína a la dieta puede ser útil.

La betaína (N, N, N-trimetilglicina) se utiliza para reducir las concentraciones de homocisteína por promover la conversión de homocisteína a metionina. La metionina es entonces gradualmente eliminada por incorporación en las proteínas corporales. La metionina que no se convierte en proteína se convierte en S-adenosil-metionina, que pasa a formar homocisteína de nuevo. La betaína por tanto, sólo es efectiva si la cantidad de metionina que se elimina es pequeño. Por lo tanto el tratamiento incluye tanto la betaína y una dieta baja en metionina.

En la homocistinuria clásica (CBS o la deficiencia de cistationina beta sintasa) la metionina plasmática por lo general aumenta por encima del rango normal de 30 micromoles / L y las concentraciones deben controlarse para evitar llegar a los niveles potencialmente tóxicos (más de 400 micromoles / l)

## BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO PRECOZ

La identificación y el tratamiento precoces, evitando la descompensación metabólica, son eficaces para reducir el riesgo de muerte, de complicaciones a largo plazo y de morbilidad. Una intervención precoz y manejo adecuado de situaciones agudas mejora claramente el pronóstico de la enfermedad. Así mismo permitirá un Consejo genético y posibilidad de diagnóstico prenatal.

## DIAGNOSTICO

### a) Diagnóstico Bioquímico

Se deben cuantificar los aminoácidos y la homocisteina total en plasma y orina. Esta ultima determinación se puede realizar por HPLC con detección fluorimetrica o electroquímica o bien por procedimientos inmunoenzimaticos automatizados.

Hay elevación en plasma y orina de homocisteina y metionina con disminución de cistina y cistationina.

El test de Brand o test del cianuro nitroprusiato es un método sencillo de cribado para demostrar el aumento de la eliminación de los compuestos que contienen sulfhidrilo en la orina. La cistina y la S-sulfocisteina dan también un resultado positivo. La reacción de Spaeth y Barber, una modificación del test de Brand, en la que se añade nitrato de plata es mas especifica de la homocistinuria y puede ser de utilidad como procedimiento de cribaje inicial. No obstante, ambos test cualitativos pueden dar resultados negativos en orinas diluidas, por lo que su negatividad no descarta una homocistinuria y, si la clínica lo sugiere, es indispensable cuantificar los aminoácidos.

### b) Diagnóstico Enzimático

Una vez orientado el diagnostico deberá realizarse la comprobación del defecto de la proteína enzimática, normalmente en cultivo de fibroblastos y, de ser posible, el estudio genético, con objeto de poder ofrecer consejo genético y diagnostico prenatal, si se requiere.

### c) Estudio Genético Directo

- Pacientes: para deficiencia en CBS, se puede realizar el análisis de la mutación T191M, mayoritaria en pacientes españoles. En principio, se podría esperar que el 75% de los pacientes homocistinuricos clásicos españoles tengan al menos un alelo con esta mutación.

Mutaciones prevalentes en otras poblaciones (G307S en Irlanda y I278T en países centroeuropeos). No se habían encontrado en pacientes españoles, pero recientemente la I278T se ha hallado en heterocigosis en un paciente catalán con respuesta parcial a la piridoxina.

- Portadores: para la deficiencia en CBS se puede hacer el diagnóstico de portadores solo cuando se conozcan las mutaciones del caso índice (por ejemplo, si tiene la T191M). Un diagnóstico indirecto como se describe más abajo es posible, pero requeriría muestra de varios miembros de la familia.

### d) Diagnóstico Prenatal

Para la deficiencia en CBS se puede hacer el diagnóstico directo en vellosidades coriales o amniocitos, solo cuando se conozcan las mutaciones del caso índice (por ejemplo, si tiene la T191M). Si alguna de las mutaciones no se conoce, se puede realizar un diagnóstico indirecto. Por estudio enzimático es posible en los defectos de CBS en amniocitos, no en vellosidades corionicas.

### e) Estudio genético indirecto

Esta aproximación se puede realizar para cualquier caso de homocistinuria en la que se conozca el defecto bioquímico y la localización del gen respectivo. El análisis consiste en analizar dos marcadores genéticos altamente polimórficos que flanquean al gen. Se requiere muestras de DNA del caso índice y de ambos padres. Los polimorfismos a analizar para el caso del gen CBS, podrían ser el D21S1411 (centromérico) y el D21S1890 (telomérico). Ambos marcadores se encuentran aproximadamente a 0,3 Mb del gen por lo que un resultado erróneo debido a una doble recombinación tiene una probabilidad inferior a  $9 \times 10^{-6}$ .

## CRIBADO NEONATAL

Algunos países y CCAA ya han incluido en los programas de screening metabólico del recién nacido la determinación de metionina en papel de filtro, por un método de tándem masas MS/MS.

Nombre de la prueba: Perfil de aminoácidos (metionina) en la muestra de sangre impregnada en papel.

Método analítico: Espectrometría de masas en tándem (MS/MS).

Se debe estudiar el metabolito o marcador primario (metionina) y de forma asociado y con el objetivo de maximizar resultados y aumentar la especificidad otros marcadores secundarios en forma de cocientes Met/Phe y Met/Cit

### Punto de corte:

Metionina: 47 – 60  $\mu$ M. según diferentes estudios

Cada laboratorio deberá fijar su punto de corte en función de un estudio piloto lo suficientemente amplio de su población y en función del grado de sensibilidad y especificidad requeridos. Así

mismo se deberá considerar el grado de retesting. Para un P99.50 el estimado para la población diana inicial de 21.000 muestras/año es de 1.000, para P99,95 sería de 100, con un valor predictivo positivo esperado superior al 98.50%

Limitación del método:

- Falsos negativos: para la detección precoz es necesario que el paciente esté recibiendo una adecuada ingesta proteica. Desafortunadamente, los niveles de metionina suelen estar muy bajos durante el período neonatal incluso en presencia de metabolopatía, lo que puede deberse a varios factores como una temprana toma de muestra (alta precoz < 48h) o a una dieta baja en proteínas (ayunas o suero terapia por ingreso del recién nacido). Se recomienda 2º toma posterior en estos casos.
- Falsos positivos: en pacientes que reciben nutrición parenteral. Se recomienda 2º toma posterior en estos casos.

Diagnóstico diferencial: Con las deficiencias de metionina adenosil transferasa (MAT I/III) además de aquellas situaciones de hipermetioninemia transitoria del recién nacido.

### SEGUIMIENTO

Los controles clínicos y analíticos a realizar dependen de la edad del paciente, de la ya presencia de complicaciones al diagnóstico y de la respuesta bioquímica al tratamiento.

Una vez diagnosticado el paciente debe ser valorado analíticamente en 1-2 meses para ver su respuesta al tratamiento con piridoxina y a la dieta, y si esta es mala añadir betaina y revalorar en 1-2 meses.

Los lactantes deben ser seguidos a intervalos de 2-3 meses para comprobar un correcto crecimiento. En niños mayores estos controles pueden espaciarse.

Es recomendable la valoración oftalmológica anual, y realizar valoración cardiológica y neurológica cada 1-2 años dependiendo de la edad y de si ha habido o no complicaciones.

Igualmente es recomendable la realización periódica de densitometría.

### **RELACIÓN COSTE/BENEFICIO**

Para la inclusión aislada de esta entidad en el programa de cribado neonatal no se obtiene una relación coste/beneficio favorable en las revisiones analizadas: ICERs (incremental cost-effectiveness ratios) y QALYs (quality adjusted life years). Dichos datos apoyan que en general el cribado de múltiples patologías es más eficiente que el de una sola entidad, por lo que a este efecto recomiendan la inclusión junto a LCHAD y otras patologías que analizan en su estudio (MSUD, GA1 y IVA).

Un Documento de Consenso de grupos de trabajo españoles (AECOM, AEP-SEIM, y SEQC-DP), en 2009 ha incluido esta patología en grupo B II (Nivel de Recomendación A y Nivel de Evidencia II) para su incorporación al cribado neonatal.

### **A modo de conclusión**

Homocistinuria Clasificación: BII

Es la enfermedad más complicada de las estudiadas, debido a que la detección del metabolito es dependiente del tiempo y la ingesta proteica. Solo es aplicable económicamente en poblaciones con >100.000 nacimientos/año o si se plantea su estudio junto a otras metabolopatías, y con

la menor evidencia de todas ellas (B2). Requiere de un potente y especializado grupo clínico y de laboratorio en el estudio de metabopatías para confirmar de forma rápida y precisa un screening inicial positivo. En dicho screening y debido a la propia fisiopatogenia se detectarían las formas clásicas, pero no así todos los casos de intermitente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burton H, Moorthie S. Expanded newborn screening: A review of the evidence. 2nd Ed 2010. This report can be downloaded from our website: [www.phgfoundation.org](http://www.phgfoundation.org)
2. Marín Soria J. L.; Aldamiz-Echevarria L.; Castiñeiras Ramos D.E.; Dalmau Serra J.; Fernández Sánchez A.y cols. Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro Documento de consenso AECOM, AEP-SEIM, SEQC-DP, 2009.
3. Vela-Amieva M, Belmont-Martínez L, Fernández-Lainez C, Ramírez-Frías C, Ibarra-González I. Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. *Acta Pediatr Mex* 2009;30(3):156-62
4. Refsum H, Fredriksen A, Meyer K, Ueland PM, Kase BF. Birth prevalence of homocystinuria. *J Pediatr* 2004; 144: 830-2.
5. AECNE. Programas de cribado neonatal en España. Datos actualizados a diciembre de 2010. <http://aecne.es/datos.htm>
6. Online 'Mendelian Inheritance in Man' (OMIM) 236200
7. Maillot F, Kraus JP, Lee PJ (2008). "Environmental influences on familial discordance of phenotype in people with homocystinuria: a case report". *J Med Case Reports* 2 (1): 113. DOI:10.1186/1752-1947-2-113. PMC 2377250. PMID 18423051. <http://www.jmedicalcasereports.com/content/2/113>.
8. Bakker, R. C.; Brandjes, D. P. (Jun 1997). "Hyperhomocysteinaemia and associated disease". *Pharmacy world & science : PWS* 19 (3): 126–132. DOI:10.1023/A:1008634632501. PMID
9. Fowler B, Jakobs C. Post-and prenatal diagnostic methods for the homocystinurias. *Eur J Pediatr* 1998; 157 (suppl 2):S88-93.
10. Naughten ER, Yap S, Mayne PD. Newborn screening for homocystinuria; Irish and world experience. *Eur J Pediatr*1998; 157(suppl 2): S84-7.
11. Arguments for early screening: a clinician's perspective John H. Walter 2003, Volume 162, Supplement 1, Pages S2-S4
12. Programas de cribadoneonatal en España: Actualización y propuestas de futuro Documento de consensoJ. L. Marín Soria1; 31/05/2009

## TIROSINEMIA TIPO I

**Colaboradores expertos: Javier de las Heras Montero (Hospital Universitario de Cruces)  
María Unceta Suarez (Hospital Universitario de Cruces)**

La tirosinemia tipo I (tirosinemia hepatorenal, TH-1) es una enfermedad autosómica recesiva (OMIM 276700) debida a la deficiencia de la enzima fumarilacetoacetato hidrolasa (FAH).

### **PREVALENCIA AL NACER estimada en la CAPV (para 21.000 nacidos / año)**

Aproximadamente 1 caso por cada 100.000 – 120.000 nacimientos [Mitchell et al 2001].

### **MORTALIDAD Y MORBILIDAD**

Supervivencia en niños no tratados: en ausencia de tratamiento, los lactantes diagnosticados antes de los dos meses de edad tuvieron una tasa de supervivencia a los dos años del 29% [van Spronsen et al 1994].

Si se diagnostica y se trata adecuadamente, la supervivencia suele ser buena, aunque hay riesgo importante de desarrollo de hepatocarcinoma, que no está descrito en pacientes que hayan comenzado tratamiento específico antes de los 2 meses de edad.

### **PATOGENIA:**

En la tirosinemia tipo I hay una deficiencia de la enzima fumarilacetoacetato hidrolasa (FAH), por lo que se afecta el último paso del metabolismo de la tirosina, formándose una toxina llamada succinilacetona. En ausencia de tratamiento, los niveles altos de succinilacetona pueden dañar el hígado y los riñones principalmente, llevando al fallo hepático y renal. Una complicación importante es el desarrollo de hepatocarcinoma.

### **¿ES TRATABLE?**

Sí. La combinación del tratamiento farmacológico (NTBC) y dietético (dieta limitada en proteína natural) es la base del tratamiento de la tirosinemia tipo I.

### **BENEFICIOS DEL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO PRECOCES**

La detección y el tratamiento precoz de esta enfermedad, evitando la descompensación metabólica con fallo hepático y renal, son eficaces para reducir el riesgo de muerte y de secuelas irreversibles. También es importante destacar que el tratamiento con NTBC antes de los 2 meses de edad parece prevenir el desarrollo de hepatocarcinoma.

Además de disminuir la mortalidad y morbilidad, existe la posibilidad de realizar consejo genético a la familia, y así prevenir nuevos casos.

### **CRIBADO Y DIAGNÓSTICO**

Realizados los estudios de Eficacia Clínica y de Coste/Efectividad por la Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias se ha propuesto la inclusión de la Tirosinemia tipo I con el resto de enfermedades que forman parte del Programa de Cribado Neonatal de la cartera comun básica de servicios asistenciales del SNS.

**El cribado** de la Tirosinemia tipo I 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). Se ha demostrado que únicamente la cuantificación de la Tyr como marcador tiene escaso valor debido al elevado número de falsos positivos ya que no discrimina de forma efectiva los recién nacidos afectados de los sanos, así como que tampoco detecta a recién nacidos afectados que en los primeros días de vida presentan niveles de tirosina relativamente bajos.

La tirosinemia tipo 1 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 2 y 3, en la tirosinemia neonatal benigna transitoria o en la enfermedad hepática. La tirosinemia neonatal transitoria se presenta aproximadamente en el 10% de los recién nacidos, aunque esta desaparece generalmente de manera espontánea sin presentar ningún tipo de secuelas. 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.

La SUAC es un marcador patognomónico de la enfermedad. Su inclusión como marcador primario ha demostrado aumentar la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de la prueba, reducir el riesgo de falsos positivos y negativos y alcanzar mayor aceptación en los paneles de cribado.

### **Estrategia y Punto de corte:**

Se realizará el cribado neonatal a todos los recién nacidos utilizando como Marcador Primario la SUAC P99.95. En aquellos casos con un valor superior al punto de corte establecido se realizará una segunda extracción (retesting) en la que se repetirá el análisis de la SUAC y además se realizará la determinación de Tyrosina P99.95.

Cada laboratorio deberá fijar su punto de corte en función de un estudio piloto lo suficientemente amplio de su población y en función del grado de sensibilidad y especificidad requeridos. Así mismo se deberá considerar el grado de retesting. Para un P99.50 el estimado para la población diana inicial de 21.000 muestras/año es de 1.000, para P99,95 sería de 100, con un valor predictivo positivo esperado superior al 98.50%

**La confirmación** diagnóstica se realiza determinando el perfil de aminoácidos en plasma y orina mediante GC/MS; la determinación del perfil de ácidos orgánicos en orina con medición de niveles de SUAC mediante GS/MS; el genotipado en sangre y tejidos. También es posible la determinación de la actividad enzimática PBG-S  $\delta$ -ALAD y FAH en sangre y tejidos.

## **RELACIÓN COSTE/BENEFICIO**

### **Metodología**

Se realizó una revisión sistemática de la evidencia científica sobre el coste-efectividad del cribado neonatal de la TH-I para lo que se elaboró una estrategia de búsqueda en las bases de datos electrónicas: MEDLINE, EMBASE, Web of Science (WOS) y Cochrane desde 2013 hasta abril de 2021.

Se ha desarrollado un modelo de coste-efectividad que compara dos alternativas: implantar el cribado neonatal de la tirosinemia tipo I o realizar la detección clínica de esta enfermedad. La perspectiva del análisis fue la del SNS, teniendo en cuenta los costes directos, expresados en euros de 2021. De manera adicional se tiene en cuenta la perspectiva social incluyendo los costes debidos a posibles pérdidas de productividad. La efectividad se midió empleando la medida Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC). Tanto los costes como la efectividad se descontaron al 3%.

Por último, se realizó un análisis de impacto presupuestario para informar del coste que supondría la inclusión de la TH1 en el PCN del SNS.

## Resultados

### *Revisión sistemática de coste-efectividad*

Únicamente se pudo considerar un informe del Institute of Health Economics de Alberta (Canadá), localizado mediante búsqueda manual, publicado en 2016; cuyo objetivo fue evaluar la efectividad, seguridad y coste-efectividad de añadir siete condiciones al programa de cribado neonatal canadiense (incluyendo la TH1), mediante modelización tipo Markov. La calidad metodológica de la evaluación económica es alta.

La perspectiva empleada es la del tercer pagador incluyendo exclusivamente los costes directos sanitarios; informando de un coste por niño cribado de 28,40 \$CAD (21,20 € de 2021) frente a los 26,50 \$CAD (19,78 € de 2021) por niño no cribado. La diferencia en años de vida entre ambas estrategias es de 0,00006 lo que resulta en una RCEI de 31.723,53 \$CAD/AV (aproximadamente 23.666,66 €/AV en 2021). Aunque los autores no hacen mención al umbral coste-efectividad de referencia (y, por tanto, no especifican si la alternativa se considera coste-efectiva o no), declaran que, dado que la detección de una sola afección o una combinación de ellas produce un beneficio adicional para la salud, con costes adicionales para el sistema, su adopción depende de la disponibilidad de fondos.

### *Análisis económico*

El análisis coste-efectividad muestra que el coste promedio por niño no cribado asciende a 33,03 €, mientras que el coste por niño cribado es de 35 €. Tanto los AVG como los AVAC promedio son más elevados con la estrategia de cribado neonatal lo que resulta en una RCEI de 30.034,32 €/AVAC desde la perspectiva del SNS y de 28.017,90 €/AVAC desde la perspectiva social. Ambos valores se encuentran por encima pero cercanos al umbral de coste-efectividad estimado para España en 25.000 €/AVAC. Al analizar diferentes escenarios variando los parámetros sobre los que existe mayor incertidumbre, se obtiene que la incorporación de la TH-I al programa de cribado neonatal sería una alternativa coste-efectiva si el precio del reactivo adicional para la detección de la TH-I mediante MS/MS no supera los 0,20 €/reactivo.

El análisis de impacto presupuestario muestra que el coste incremental por niño cribado en el primer año se sitúa en torno a los 0,37 €, que equivale a 123.801 € para el conjunto de neonatos nacidos en España.

## Conclusiones

- Existe muy escasa evidencia en la literatura científica sobre el coste-efectividad de un programa de cribado neonatal de la TH-I mediante MS/MS. Sólo se ha localizado un informe de ETS que concluye que la incorporación de la TH-I a un programa de cribado neonatal debe valorarse en función de la disponibilidad presupuestaria.
- El análisis de coste-efectividad de novo realizado en este informe con datos actualizados de España concluye que la implantación del cribado neonatal de la TH-I no sería una opción coste-efectiva desde la perspectiva del SNS, ni desde la perspectiva social teniendo en cuenta una DAP de 25.000 €/AVAC. Sin embargo, si el coste del reactivo adicional necesario para la detección de la TH-I mediante MS/MS no supera los 0,20 €/reactivo, la inclusión de esta enfermedad dentro del programa de cribado neonatal mediante MS/MS sí sería una alternativa coste-efectiva.

De acuerdo al análisis de impacto presupuestario, cribar la TH1 tendría un coste incremental por neonato bajo, de aproximadamente 0,37 € el primer año.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sniderman King L, Trahms C, Scott CR. Tyrosinemia Type I. 2006 Jul 24 [Updated 2017 May 25]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023
2. Mitchell GA, Grompe M, Lambert M, Tanguay RM. Hypertyrosinemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, NY: McGraw Hill; 2001:1777-806.
3. van Spronsen FJ, Thomasse Y, Smit GP, Leonard JV, Clayton PT, Fidler V, Berger R, Heymans HS. Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology*. 1994;20:1187–91. PubMed PMID: 7927251.
4. Estudio coste efectividad. Gobierno de Canarias. En web a Eenero de 2024. <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico.jsp?idDocument=37ade177-262d-11ee-b43e-4dad3b49bbd&idCarpeta=6f285035-7af0-11e4-a62a-758e414b4260>
5. PDF Informe final 2021 Coste-efectividad del cribado neonatal de la tirosinemia tipo I [19/07/2023].
6. 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

## ACIDEMIA PROPIÓNICA

**Colaboradores expertos: Javier de las Heras Montero (Hospital Universitario de Cruces)  
María Unceta Suarez (Hospital Universitario de Cruces)**

La acidemia propiónica es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva debida a la deficiencia de la enzima propionil-CoA carboxilasa.

### **PREVALENCIA AL NACER estimada en la CAPV (para 21.000 nacidos / año)**

La incidencia varía en diferentes regiones, de modo que la incidencia estimada en Estados Unidos es de 1:105.000-1:130.000 [Chace et al 2001], 1:166.000 en Italia [Dionisi-Vici et al 2002] y 1:250.000 en Alemania [Schulze et al 2003].

### **MORTALIDAD Y MORBILIDAD**

Aunque la acidemia propiónica confiere un alto riesgo de mortalidad, las tasas de mortalidad reportadas parecen estar disminuyendo: 41%-90% en 1980-90, 17%-72% en la década de 2000 y 7%-12% en la década de 2010 [Shchelochkov et al]. Los pacientes pueden presentar descompensaciones metabólicas potencialmente mortales, además de complicaciones a largo plazo como miocardiopatía, convulsiones, retraso psicomotor, pancreatitis, atrofia del nervio óptico, etc...

### **PATOGENIA:**

La enzima mitocondrial propionil-CoA carboxilasa cataliza la conversión de propionil-CoA en D-metilmalonil-CoA. La enzima está compuesta por las subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ , codificadas por sus respectivos genes, *PCCA* y *PCCB*. La actividad enzimática deficiente produce la acumulación de ácido propiónico y otros metabolitos.

### **¿ES TRATABLE?**

El tratamiento actual se basa en una dieta limitada en proteínas y en el tratamiento farmacológico con carnitina, así como el reconocimiento y tratamiento precoz de las descompensaciones metabólicas.

### **BENEFICIOS DEL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO PRECOCES**

Se ha reportado una disminución de la mortalidad temprana, síntomas menos graves en el momento del diagnóstico, un desarrollo neurológico favorable a corto plazo, así como una menor incidencia de trastornos del movimiento y daño cerebral irreversible en los individuos identificados a través de cribado neonatal, aunque los recién nacidos con el fenotipo severo pueden debutar clínicamente antes de que los resultados del cribado neonatal estén disponibles [Leonard 2003, Dionisi-Vici et al 2006]

### **DIAGNOSTICO**

El diagnóstico de confirmación se realiza mediante la cuantificación de ácidos orgánicos en orina (ácidos 3-OH-propiónico, 3-OH-isovalérico, metilcitrónico, propionilglicina y tigililglicina) por GC/MS. Cuantificación de aminoácidos en plasma y orina mediante LC-MS/MS con aumento de glicina. Cuantificación de acilcarnitinas en plasma por MS/MS (C3, ratios C3/C2 y C3/C16).

La confirmación final se realiza con el análisis de las mutaciones del gen correspondiente (*PCCA*, *PCCB*). Estudio de la actividad enzimática de PCC en linfocitos o fibroblastos en casos donde

únicamente aparece una única variante o variantes probablemente patogénicas o de significado incierto VUS.

## **CRIBADO Y DIAGNÓSTICO**

**El cribado** de las acidemias propiónica y metilmalónica se realiza mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en el que se detectan concentraciones elevadas de propionilcarnitina (C3). El aumento de C3 no es específico de estas enfermedades, pudiendo estar elevado en situaciones de hiperbilirrubinemia o anemia hemolítica, siendo responsable de un número importante de falsos positivos, motivo de la utilización de otros marcadores como el aumento del cociente C3/C2 (propionilcarnitina/acetilcarnitina), C3/Met (propionilcarnitina/metionina) y de hidroxihexadecanoilcarnitina/heptadecanolicarnitina (C16:1-OH\C17). Estos marcadores no son específicos de estas enfermedades, pudiéndose encontrar alterados en el déficit de holocarboxilasa sintetasa, déficit CblC y CblD o el déficit materno y deficiencia de vitamina B12. La sensibilidad fue del 100% en todos los estudios. La especificidad se situó en todos los casos muy próxima al 100 El valor predictivo positivo se situó por encima del 20% a excepción de un estudio (Lund et al).

### **Estrategia y Punto de corte**

Se realizará el cribado neonatal a todos los recién nacidos utilizando como marcadores la propionilcarnitina (C3) y de forma asociada y con el objetivo de maximizar resultados y aumentar la especificidad se determinarán también otros marcadores en forma de cocientes (C3/C2, C3/Met) y C16:1-OH\C17. En aquellos casos con un valor superior al punto de corte establecido P99.75-P99.90, se realizará una segunda extracción (retesting). En caso de que el perfil de aminoácidos-acilcarnitinas de la muestra sugiera una alta probabilidad de la enfermedad, se realizará una derivación urgente a la Unidad Clínica.

Cada laboratorio deberá fijar su punto de corte en función de un estudio piloto lo suficientemente amplio de su población y en función del grado de sensibilidad y especificidad requeridos. Así mismo se deberá considerar el grado de retesting.

## **RELACIÓN COSTE/BENEFICIO**

Según los resultados de esta evaluación económica, el cribado neonatal de las acidemias propiónica y metilmalónica es más costoso pero más efectivo que la detección clínica. El incremento en los costes medios por neonato al implantar el cribado es de 3,43 €, y el incremento en AVAC es de 0,00016, lo que resultaría en un coste incremental por AVAC ganado de 21.405,13 €/AVAC. El análisis de sensibilidad mostró que los resultados son robustos, estimándose una probabilidad del 80,5% de que el cribado neonatal de estas dos enfermedades sea coste-efectivo para una disponibilidad a pagar de referencia de 30.000 €/AVAC.

### **Conclusiones**

La implantación del cribado neonatal de las acidemias propiónica y metilmalónica es coste-efectiva para una disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVAC, siendo la probabilidad de no errar en la decisión de financiarlo en torno al 80,5%

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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;47:2040–4. PubMed PMID: 11673377.
2. Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB, Caruso U, Sabetta G, Uziel G, Abeni D. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. *J Pediatr.* 2002;140:321–7. PubMed PMID: 11953730.
3. Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. *Pediatrics.* 2003;111:1399–406. PubMed PMID: 12777559.
4. Shchelochkov OA, Carrillo N, Venditti C. Propionic Acidemia. 2012 May 17 [Updated 2016 Oct 6]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.
5. Dionisi-Vici C, Deodato F, Röschinger W, Rhead W, Wilcken B (2006) '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* 29:383-9 PubMed PMID: 16763906
6. Estudio coste efectividad. Gobierno de Canarias. PDF Informe final 2014 Coste-efectividad del cribado neonatal de las acidemias
7. En web a 21-03-24 Coste-efectividad del cribado neonatal de las acidemias propiónica y metilmalónica (gobiernodecanarias.org)
8. Castilla, I. Coste-efectividad del cribado neonatal de las acidemias propiónica y metilmalónica / I. Castilla ... [et al.]. – Madrid Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud, – 94 p.; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) (Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).
9. 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.

## ACIDEMIA METILMALÓNICA

**Colaboradores expertos: Javier de las Heras Montero (Hospital Universitario de Cruces)  
María Unceta Suarez (Hospital Universitario de Cruces)**

La acidemia metilmalónica clásica es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva debida a la deficiencia de la enzima metilmalonil-Coa mutasa (MUT) representando el 60% de los casos. Esta enfermedad cursa sin homocistinuria al igual que otras formas como la deficiencia de cobalamina A y B (acidemias metilmalónicas aisladas). Existen también formas de acidemia metilmalónica combinadas con homocistinuria, siendo las más comunes la deficiencia de cobalamina C o D.

### **PREVALENCIA AL NACER estimada en la CAPV (para 21.000 nacidos / año)**

Aproximadamente 1 caso por cada 80.000 nacimientos [Sniderman et al 1999].

### **MORTALIDAD Y MORBILIDAD**

Se ha reportado una supervivencia del 50% en el subtipo MUT 0 y del 60% en el subtipo MUT- [Hörster et al 2007], aunque últimamente la supervivencia está mejorando. Los pacientes pueden presentar descompensaciones metabólicas potencialmente mortales, además de complicaciones a largo plazo como insuficiencia renal crónica, pancreatitis, atrofia del nervio óptico, etc... Las formas respondedoras a hidroxico-balamina tienen mejor pronóstico, aunque en el déficit de Cobalamina C son frecuentes el retraso del desarrollo psicomotor y los problemas oculares.

### **PATOGENIA:**

La deficiencia de la enzima causa el acúmulo de metilmalonil-CoA que conduce a un aumento de la concentración del ácido metilmalónico. La inhibición secundaria de la actividad de la propionil-CoA carboxilasa produce niveles elevados de los metabolitos de la propionil-CoA. La acidemia metilmalónica aislada puede estar causada tanto por un déficit total o parcial del enzima metilmalonil-CoA mutasa, como por deficiencias en las enzimas implicadas en la síntesis o transporte de su cofactor activo (adenosilcobalamina). En este último caso se pueden manifestar como acidemia metilmalónica combinada con homocistinuria. Las acidemias metilmalónicas combinadas con homocistinuria se caracterizan por la elevación plasmática de homocisteína y la disminución de los niveles de las coenzimas adenosilcobalamina y metilcobalamina.

### **¿ES TRATABLE?**

El tratamiento actual se basa en una dieta limitada en proteínas y en el tratamiento farmacológico con carnitina, así como el reconocimiento y tratamiento precoz de las descompensaciones metabólicas. Las formas con homocistinuria suelen responder a tratamiento con hidroxico-balamina vía parenteral.

### **BENEFICIOS DEL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO PRECOSES**

Se ha reportado una disminución de la mortalidad temprana, síntomas menos graves en el momento del diagnóstico, un desarrollo neurológico favorable a corto plazo, así como una menor incidencia de trastornos del movimiento y daño cerebral irreversible en los individuos identificados a través de cribado neonatal, aunque los recién nacidos con el fenotipo severo MUT0 pueden debutar clínicamente antes de que los resultados del cribado neonatal estén disponibles [Leonard 2003, Dionisi-Vici et al 2006]. Los resultados son mejores en las formas respondedoras a hidroxico-balamina, como el déficit de Cobalamina C (Reischl-Hajjabadi et al).

## DIAGNOSTICO

El diagnóstico de confirmación se realiza mediante la cuantificación de ácidos orgánicos en suero (metilmalónico) y orina (ácidos metilmalónico, metilcítico, 3-OH-propiónico y tigilglicina) por GC/MS. Cuantificación de aminoácidos en plasma mediante LC-MS/MS con aumento de glicina acompañada en las formas combinadas de aumento de homocistina y disminución de metionina. Medición de Homocisteína total en plasma por método inmunoensayo (quimioluminiscencia), vitamina B12/metilmalónico en suero y hematimetría tanto en el niño como en la madre. Cuantificación de acilcarnitinas en plasma por MS/MS (C3, ratios C3/C2 y C3/C16 y C4DC). La confirmación final se realiza con el análisis de las mutaciones del gen *MUT* *cbIA*, *cbIB*, *cbIC*, *cbID*). Los estudios de actividad enzimática *MUT*, incorporación de <sup>14</sup>C-propionato y su respuesta a OH-cobalamina y análisis de complementación genética en fibroblastos de piel quedan relegados para los casos donde únicamente aparece una única variante o variantes probablemente patogénicas o de significado incierto.

## CRIBADO Y DIAGNÓSTICO

**El cribado** de las acidemias propiónica y metilmalónicas se realiza mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en el que se detectan concentraciones elevadas de propionilcarnitina (C3). El aumento de C3 no es específico de estas enfermedades, pudiendo estar elevado en situaciones de hiperbilirrubinemia o anemia hemolítica, siendo responsable de un número importante de falsos positivos, motivo de la utilización de otros marcadores como el aumento del cociente C3/C2 (propionilcarnitina/acetilcarnitina), C3/Met (propionilcarnitina/metionina) y de hidroxihexadecanoilcarnitina\heptadecanoilcarnitina (C16:1-OH\C17). Estos marcadores no son específicos de estas enfermedades, pudiéndose encontrar alterados en el déficit de holocarboxilasa sintetasa o el déficit materno y deficiencia de vitamina B12.

La sensibilidad de los programas de cribado para la MMA aislada obtuvo valores del 100% en todos los estudios salvo en el estudio de Lund el al, donde se detectaron 3 falsos negativos y la sensibilidad se situó en el 50%. La especificidad fue siempre muy próxima al 100%. El valor predictivo positivo se situó por encima del 20% a excepción del anterior estudio.

### Estrategia y Punto de corte

Se realizará el cribado neonatal a todos los recién nacidos utilizando como marcadores la propionilcarnitina (C3) y de forma asociada y con el objetivo de maximizar resultados y aumentar la especificidad se determinarán también otros marcadores en forma de cocientes (C3/C2, C3/Met) y C16:1-OH\C17. En aquellos casos con un valor superior al punto de corte establecido P99.75-P99.90, se realizará una segunda extracción (retesting). En caso de que el perfil de aminoácidos-acilcarnitinas de la muestra sugiera una alta probabilidad de la enfermedad, se realizará una derivación urgente a la Unidad Clínica.

Cada laboratorio deberá fijar su punto de corte en función de un estudio piloto lo suficientemente amplio de su población y en función del grado de sensibilidad y especificidad requeridos. Así mismo se deberá considerar el grado de retesting.

## RELACIÓN COSTE/BENEFICIO

Según los resultados de esta evaluación económica, el cribado neonatal de las acidemias propiónica y metilmalónica es más costoso pero más efectivo que la detección clínica. El incremento en los costes medios por neonato al implantar el cribado es de 3,43 €, y el incremento en AVAC es de 0,00016, lo que resultaría en un coste incremental por AVAC ganado de 21.405,13 €/AVAC. El análisis de sensibilidad mostró que los resultados son robustos,

estimándose una probabilidad del 80,5% de que el cribado neonatal de estas dos enfermedades sea coste-efectivo para una disponibilidad a pagar de referencia de 30.000 €/AVAC.

### Conclusiones

La implantación del cribado neonatal de las acidemias propiónica y metilmalónicas es coste-efectiva para una disponibilidad a pagar de 30.000 €/AVAC, siendo la probabilidad de no errar en la decisión de financiarlo en torno al 80,5%

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sniderman LC, Lambert M, Giguere R, Auray-Blais C, Lemieux B, Laframboise R, Rosenblatt DS, Treacy EP (1999) Outcome of individuals with low-moderate methylmalonic aciduria detected through a neonatal screening program. *J Pediatr* 134:675-80 PubMed PMID: 10356133
2. Hörster F, Baumgartner MR, Viardot C, Suormala T, Burgard P, Fowler B, Hoffmann GF, Garbade SF, Kölker S, Baumgartner ER (2007) Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB). *Pediatr Res.* 62:225-30. PubMed PMID: 17597648.
3. Leonard JV, Vijayaraghavan S, Walter JH. The impact of screening for propionic and methylmalonic acidemia. *Eur J Pediatr.* 2003 Dec;162 Suppl 1:S21-4. doi: 10.1007/s00431-003-1345-1. Epub 2003 Oct 30. PMID: 14586648.
4. Dionisi-Vici C, Deodato F, Röschinger W, Rhead W, Wilcken B (2006) 'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inher Metab Dis* 29:383-9 PubMed PMID: 16763906
5. Reischl-Hajjabadi AT, Schnabel E, Gleich F, Mengler K, Lindner M, Burgard P, Posset R, Lommer-Steinhoff S, Grünert SC, Thimm E, Freisinger P, Hennermann JB, Krämer J, Gramer G, Lenz D, Christ S, Hörster F, Hoffmann GF, Garbade SF, Kölker S, Mütze U. Outcomes after newborn screening for propionic and methylmalonic acidemia and homocystinurias. *J Inher Metab Dis.* 2024 Apr 2. doi: 10.1002/jimd.12731. Epub ahead of print. PMID: 38563533.
6. Estudio coste efectividad. Gobierno de Canarias. PDF Informe final 2014 Coste-efectividad del cribado neonatal de las acidemias
7. En web a 21-03-24 Coste-efectividad del cribado neonatal de las acidemias propiónica y metilmalónica (gobiernodecanarias.org)
8. Castilla, I. Coste-efectividad del cribado neonatal de las acidemias propiónica y metilmalónica / I. Castilla ... [et al.]. – Madrid Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud, – 94 p.; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) (Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).
9. 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.

## c) PROCEDIMIENTO DEL CRIBADO NEONATAL

### 1. *Protocolo acordado en la CAPV y diagnóstico final.*

#### Protocolo de Cribado Neonatal en la CAPV

Las muestras de sangre en papel de filtro se obtienen a las 48 h de vida. La detección de las nuevas enfermedades no requiere una extracción de sangre adicional. Para realizar el diagnóstico de las muestras se empleará la técnica de Espectrometría de Tandem Masas MS/MS capaz de cuantificar el aumento o la disminución, dependiendo del trastorno, de los niveles sanguíneos de aminoácidos y acilcarnitinas en los recién nacidos, pudiendo indicar la existencia de uno o más trastornos metabólicos.

Para aquellas muestras que presenten uno valores superiores a los límites de decisión establecidos, se solicitará una segunda muestra y una vez confirmados los resultados se comunicarán a los diferentes centros hospitalarios de procedencia por teléfono y por correo electrónico para que procedan a su confirmación diagnóstica. Los resultados de las muestras se vuelcan de manera automática en la aplicación de recién nacidos de la CAPV.

**La nutrición parenteral y determinados antibióticos pueden dar lugar a falsos positivos, por lo que se deberá indicar, preferiblemente en las tarjetas de toma de muestras cualquier incidencia a este respecto.**

El diagnóstico o no de cualquiera de las enfermedades incluidas en el programa corresponde a los centros de seguimiento.

### 2. *Laboratorio: estrategia propuesta, aparataje y reactivos, controles externos de calidad*

La Unidad de Química Clínica del Laboratorio de Salud Pública es la Unidad Central y la responsable de los análisis del programa de cribado neonatal.

#### Estrategia propuesta:

La medida de aminoácidos y acilcarnitinas implica la extracción de manchas de sangre impregnadas en papel de filtro con una solución que contiene estándares internos marcados con isótopos estables y su análisis mediante un sistema de Espectrometría de Masas en Tandem (MS/MS). La respuesta de cada analito en relación con su correspondiente estándar interno marcado con isótopo estable es proporcional a la concentración del analito. El procedimiento utilizado, permite la cuantificación de aminoácidos y acilcarnitinas marcadores de diferentes trastornos metabólicos. Su aumento o disminución en función de los límites de decisión establecidos para cada marcador indican la existencia de uno o más trastornos metabólicos.

#### Aparataje:

El Espectrometro de Masas de triple cuadrupolo ESI-MS/MS Qsight 510MD y los software informáticos Simplicity y Workstation para procesado de las muestras son suministrados por Revvity. Los reactivos NeoBase2 Non-derivatized MSMS Kit son específicos y exclusivos para la realización de los análisis de aminoácidos y acilcarnitinas en muestras neonatales recogidas sobre papel de filtro y suministrados por Revvity. El Espectrometro de Masas muestra las relaciones m/Z. El tiempo estimado por placa de 97 pocillos es de 4 horas.

### Controles externos del Laboratorio de Salud Pública:

El laboratorio para garantizar la comparabilidad de resultados entre laboratorios que realizan las mismas determinaciones participa en cuatro Programas Externos de Evaluación de la Calidad para los marcadores de estas enfermedades:

- Infant Screening Quality Assurance Program. Centers for Disease Control, (CDC) Atlanta. USA. Evaluación semestral con tres niveles de concentración para procesar en cinco series analíticas diferentes.
- Infant Screening Performance Evaluation Program. Center for Disease Control (CDC) Atlanta. USA. Evaluación cuatrimestral con cinco niveles de concentración por envío.
- UKNEAS for Newborn Screening. Birmingham. UK. Evaluación mensual con tres niveles por envío
- Program for PT Acilcarnitine and Aminoacids on DBS. Centro di Ricerca Biomedica. Padova. Un envío anual con tres muestras.

Todas las técnicas de La Unidad de Química Clínica están acreditadas bajo la norma UNE EN ISO 15189 “Laboratorios Clínicos: Requisitos particulares relativos a la calidad y la competencia” por la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC) que realiza auditorías de seguimiento anualmente.

### **3. Descripción de los procesos y actividades: estrategia, recursos humanos y coordinación.**

- Extracción de la muestra** de sangre del bebé a ser posible en presencia de la madre y tomando pecho. Se realizará a partir de las 48 horas cumplidas de vida del bebé, antes del alta hospitalaria, para los casos de peso  $\geq 1.500$  g y de gestación  $\geq 33$  semanas, en todas las maternidades públicas y privadas. En los demás casos se realiza según los protocolos previamente acordados. La extracción la realiza el personal de enfermería de las maternidades. En caso de transfusión obtener si es posible una muestra previa.
- Remisión de las muestras a las Secretarías** de las Áreas-Base, donde se introducen los datos de los bebés y sus madres en la aplicación informática. Los datos del bebé, de la madre y posteriormente los resultados de las analíticas realizadas se introducen en una aplicación informática específica. Dicho fichero informático, propiedad del Departamento de Sanidad (**Registro de Recién Nacidos de la CAPV**), está oficialmente declarado en el BOPV y garantiza la confidencialidad de los datos contenidos en él y el uso exclusivo de los mismos para los fines del programa. Este proceso se realiza el mismo día en que se extrae la muestra de sangre en los hospitales públicos. En el caso de las maternidades privadas, éstas envían las muestras de sangre junto a los datos del bebé y su madre al hospital de referencia, para que los datos sean introducidos allí.
- Remisión de las muestras** desde las Secretarías de las Áreas-Base al **Laboratorio de Salud Pública**, a la Unidad de Química Clínica. El personal técnico y administrativo del Laboratorio de Salud Pública realiza un chequeo diario de las muestras recibidas en papel de filtro con los datos introducidos en la aplicación informática.
- El personal técnico del Laboratorio** de Salud Pública analiza las muestras y emite los resultados, que son validados por el/la jefe/a de la Unidad .
- Casos positivos de las diferentes enfermedades** Las muestras con resultados superiores a los límites de decisión se catalogarán como “positivas”.

#### **F. Pauta ante los casos positivos**

**La secretaria de la Unidad Central del Laboratorio** de Salud Pública informa a la secretaria del área base del resultado del estudio por correo electrónico y telefónicamente. Este coordinador/a actúa de la siguiente manera, según el resultado de la prueba:

- El coordinador/a informa del resultado de las pruebas del cribado y refiere a la familia a la Unidad de Seguimiento. También informa por correo electrónico y por teléfono al jefe de dicha Unidad de Seguimiento de la remisión del caso y deja constancia de dicha remisión en la aplicación informática del programa.

**G. La Unidad de Referencia de Enfermedades Metabólicas de la CAPV**, asume la responsabilidad del seguimiento del caso detectado y realiza las pruebas de confirmación de los casos positivos enviando las muestras de plasma, orina etc.. según proceda al Hospital de Cruces. Con los resultados establece el diagnóstico definitivo

**H. El Responsable de la Unidad de Seguimiento** notificará en todos los casos el resultado final, los datos de los estudios realizados y el diagnóstico definitivo al coordinador/a del área base. Este/a introduce en la aplicación informática dicha información con constancia clara del diagnóstico definitivo y la fecha del mismo.

**I. El seguimiento y tratamiento** del caso se realiza por la Unidad de Seguimiento en coordinación con el/la pediatra de cabecera.

#### **D.- SEGUIMIENTO DE CASOS POSITIVOS**

##### ***Participación de los Hospitales en el Cribado Neonatal. Unidades de Seguimiento***

- El seguimiento de los pacientes detectados, se llevará a cabo según protocolos consensuados y establecido por la Asociación Española de Errores Innatos del Metabolismo AECOM [www.ae3com.org](http://www.ae3com.org)