



**DOCUMENTO DIVULGATIVO**

**PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE  
TRASTORNOS DE LA OXIDACIÓN DE ÁCIDOS  
GRASOS:**

- Deficiencia primaria de carnitina (CUD)
- Deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD).

**TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE ÁCIDOS  
ORGÁNICOS:**

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

Enero 2025

Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas de la CAPV

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

**Presidenta:** D. Guillermo Herrero Alaña

**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<sup>a</sup>. Maria Luisa Iruretagoiena.  
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:**

- DEFICIENCIA PRIMARIA DE CARNITINA (CUD).
- DEFICIENCIA DE ACIL Co-A DESHIDROGENASA DE CADENA MUY LARGA (VLCADD).
- ACIDURIA 3-HIDROXI-E-METILGLUTÁRICA (HMG).
- DEFICIENCIA DE BETA-CETOTIOLASA (BKT).
- DEFICIENCIA DE -METILCROTONIL COA CARBOXILASA (3-MCCD)

**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 3.427 nacimientos en la CAPV, la Fenilcetonuria-PKU (1/14.631), la Deficiencia de Acil CoA deshidrogenada de cadena media, introducida en el 2007 en el Programa (1/19.518), la fibrosis quística introducida en el Programa en el 2010 (1/7.987), la Enfermedad de Celulas Falciformes introducida en el Programa en Mayo de 2011 (1/3.773), Homocistinuria (1/81.856), Acidemia Isovalérica (1/54.570), Acidemia Glutárica tipo I (1/163.711), la Deficiencia de Acil CoA deshidrogenasa de cadena larga(1/163.711) 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 1/19.518 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. En 2024 se introdujeron en el Programa de Cribado Neonatal las siguientes enfermedades: Tiro-sinemia tipol y las acidemias propiónica y metilmalónicas.

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 Homocistinuria 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 Tiro-sinemia 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 hidroxi-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**

### **DEFICIENCIA PRIMARIA DE CARNITINA (CUD)**

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

La deficiencia primaria de carnitina es una condición genética que afecta la capacidad del cuerpo para utilizar ciertos ácidos grasos como fuente de energía, especialmente durante períodos de ayuno. Esta condición se debe a cambios genéticos en el gen *SLC22A5* y se hereda de manera autosómica recesiva.

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

La prevalencia exacta de la enfermedad es desconocida y varía entre distintas etnias. La prevalencia estimada es de 1/20.000 - 1/70.000 nacimientos en Europa

En España, se ha estimado una incidencia de 1 caso por cada 83.000-200.000 RN (con los datos de las CCAA que tienen incorporada esta enfermedad desde 2000).

#### **MORTALIDAD Y MORBILIDAD**

La enfermedad se manifiesta en tres formas:

- Debut precoz, entre los 3 meses y los 2 años (aproximadamente 50% de los casos sintomáticos): presentación grave con afectación hepática con episodios de descompensación metabólica e hipoglucemia hipocetósica.
- Debut tardío, primera infancia entre los 2 y 4 años (aproximadamente 45-50 % de los casos sintomáticos): afectación miopática incluyendo cardiomiopatía dilatada, debilidad del músculo esquelético y niveles elevados de creatina quinasa. Sin tratamiento, existe riesgo de muerte por fallo cardíaco.
- Debut en la edad adulta (3% de los casos): presentan síntomas moderados como debilidad y fatiga o son asintomáticos, pero en todos existe riesgo de muerte súbita debido a arritmias cardíacas. Además, en las mujeres embarazadas pueden empeorar tanto los síntomas menores como las arritmias cardíacas.

La clínica, por tanto, es variada en función de la edad de presentación y el fenotipo presente. Los episodios de descompensación metabólica potencialmente mortales ocurren principalmente en los primeros años de vida, por situaciones de estrés catabólico como infecciones o intervenciones quirúrgicas.

#### **PATOGENIA:**

Es una enfermedad metabólica hereditaria debida a un trastorno del metabolismo de los ácidos grasos, de herencia autosómica recesiva, causado por mutaciones en el gen *SLC22A5* que codifica el transportador de alta afinidad de la carnitina OCTN2, asociado a la membrana plasmática y dependiente de sodio, que se expresa en la mayoría de los tejidos. En periodos de ayuno donde los ácidos grasos son la principal fuente de energía producto de la beta-oxidación en hígado, músculo cardíaco y músculo esquelético, así como para la generación de cuerpos cetónicos

como fuente de energía para el cerebro, la deficiencia de carnitina conduce a hipoglucemia hipocetósica que puede conllevar a alteraciones neurológicas, esteatosis hepática y/o miopatía lipídica.

## ¿ES TRATABLE?

El pronóstico es extremadamente bueno, siempre que se mantenga el suplemento de carnitina.

El objetivo del tratamiento es conseguir un buen control metabólico para evitar descompensaciones y prevenir complicaciones y lograr un correcto estado nutricional y un óptimo desarrollo neurológico, así como revertir síntomas en caso de existir. Para ello, el tratamiento se basa en instaurar una dieta fraccionada evitando periodos largos de ayuno y la administración de carnitina vía oral de forma diaria.

## BENEFICIOS DEL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO PRECOCES

El tratamiento tiene como objetivo prevenir y controlar las manifestaciones agudas como el riesgo de aparición de crisis metabólicas, así como la reversión de los síntomas en caso de existir. El tratamiento con carnitina oral previene y mejora los síntomas de la enfermedad. El pronóstico es excelente con tratamiento con carnitina.

En ausencia de cribado neonatal, los pacientes suelen sufrir descompensaciones agudas con hipoglucemia hipocetósica, cardiomiopatía dilatada y aumento de transaminasas hepáticas. Sin tratamiento con carnitina, los pacientes pueden fallecer por fallo cardíaco. En los pacientes en tratamiento con carnitina tras el cribado neonatal, el pronóstico es excelente.

## DIAGNOSTICO

- El diagnóstico se basa en el hallazgo de **concentraciones plasmáticas muy bajas de carnitina libre y total** (<5-10 micromol/L) y se confirma demostrando **mutaciones patogénicas bialélicas en el gen SLC22A5** y en casos dudosos se puede recurrir a un estudio de transporte de carnitina en fibroblastos de la piel. Se puede observar un aumento de la **carnitina en orina** por marcada pérdida renal de carnitina incluso en presencia de concentraciones plasmáticas y tisulares muy bajas de carnitina. En paralelo se ha de solicitar el **estudio de acilcarnitinas plasmáticas de la madre** por los FP que generan la deficiencia materna de carnitina ya que el cribado puede identificar madres con deficiencia primaria de carnitina por transferencia de la carnitina al feto a través de la placenta resultando en bajas concentraciones plasmáticas de carnitina en el RN.
- En el **perfil de los ácidos orgánicos** en orina aunque no específico se puede encontrar aciduria dicarboxílica que a su vez puede estar presente en otras causas que cursan con niveles de carnitina libre como acidemias orgánicas y trastornos de beta-oxidación.
- **Marcadores bioquímicos:** transaminasas hepáticas, amonio, CK, glucosa y gasometría venosa para valorar severidad de la enfermedad

## CRIBADO Y DIAGNÓSTICO

El **cribado** de la deficiencia primaria de carnitina (CUD) se realiza mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS), método con el que se cuantifica el nivel de carnitina libre (C0) en sangre seca impregnada en papel. Como cribado concomitante también se pueden detectar casos maternos.

El nivel de carnitina libre (C0) en el periodo neonatal está muy influenciado por los niveles maternos de C0 lo que puede originar resultados falsos positivos. Además en los recién nacidos prematuros es frecuente encontrar deficiencias de carnitina que pueden ser secundarias a otras causas como pueden ser el tratamiento antibiótico con ácido piválico u otros errores congénitos del metabolismo que cursen con niveles de carnitina baja e incluso resolverse de forma natural a los pocos días de vida.

Como cribado concomitante también se pueden detectar casos maternos.

La sensibilidad y el valor predictivo negativo fueron del 100% en todos los estudios excepto en uno, debido a la obtención de falso negativo. La especificidad se situó en todos los casos muy próxima al 100. El valor predictivo positivo global fue del 12% aunque muy variable, desde el 1,15% hasta el 64,7% debido a los resultados falsos positivos. El 4,6% del total de falsos positivos se debieron a disminuciones transitorias de la concentración de C0 que realmente fueron reflejo del déficit materno.

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

Se realizará el cribado neonatal a todos los recién nacidos utilizando como marcador el nivel de acilcarnitina libre (C0). Con el objetivo de maximizar resultados se determinará como marcador secundario la disminución del perfil global de acilcarnitinas otros (C0+C2+C3+C16+C18+C18:1/Cit).

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**

En el informe de evaluación de coste-efectividad con datos actualizados a 2024, el incremento en los costes medios por neonato al implantar el cribado neonatal de CUD sería de 0,55 € por neonato. La inclusión de la enfermedad incurriría en un gasto adicional para el SNS acompañado de una mejora en los resultados de salud de la población cribada. En cuanto a los años de vida ganados, al incluir la enfermedad, la cohorte cribada ganaría 17,52 años de vida, lo que resultaría en un coste incremental por AVG de 14.218 €/AVG. De acuerdo con el análisis del impacto presupuestario, cribar la enfermedad en aquellas CC. AA. que al momento no lo incluyen supondría un sobre coste de 0,11 € por neonato en el primer año, aumentando hasta 0,16 € el quinto año. Basándose en estos resultados se concluye que la inclusión de la patología en el cribado neonatal sería coste-efectiva.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Cantero Muñoz P, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte III: deficiencia primaria de carnitina (CUD), deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta



(SCADD), deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD). Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia; 2015. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

2. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte III: • Deficiencia primaria de carnitina (CUD) Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t. Consellería de Sanidade Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. NIPO MSSSI: 0-15-04
3. Ponencia de cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública. Memoria Técnica de Propuesta de incorporación de enfermedades al Programa de cribado neonatal. Incorporación de la deficiencia primaria de carnitina al Programa de cribado neonatal del SNS. Ministerio de Sanidad, 2024.
4. Lefèvre CR, Labarthe F, Dufour D, Moreau C, Faoucher M, Rollier P, Arnoux JB, Tardieu M, Damaj L, Bendavid C, Dessein AF, Acquaviva-Bourdain C, Cheillan D. Newborn Screening of Primary Carnitine Deficiency: An Overview of Worldwide Practices and Pitfalls to Define an Algorithm before Expansion of Newborn Screening in France. *Int J Neonatal Screen*. 2023 Feb 1;9(1):6. doi: 10.3390/ijns9010006. PMID: 36810318; PMCID: PMC9944086.
5. Crefcoeur, L.L.; Visser, G.; Ferdinandusse, S.; Wijburg, F.A.; Langeveld, M.; Sjouke, B. Clinical Characteristics of Primary Carnitine Deficiency—A Structured Review Using a Case by Case Approach. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2022, 45, 386–405.

## **DEFICIENCIA DE ACIL-COA DESHIDROGENASA DE CADENA MUY LARGA (VLCADD)**

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

### **ETIOLOGÍA**

La VLCADD está causada por mutaciones en el gen *ACADVL* (17p13.1). Las mutaciones en este gen provocan la disfunción de la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos de cadena larga.

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

Es una enfermedad rara con una incidencia estimada global de 0,07 a 1,9 casos por cada 100.000 RN, siendo la prevalencia media mundial estimada de 1 caso entre 40.000 a 120.000 personas. En España, se estimó una incidencia de 1 caso por cada 72.958 RN (siendo en el año 2021, la tasa de detección de VLCADD de 1 por cada 45.364 RN según datos de las CC AA que tienen incorporada la VLCADD en el programa de cribado de su cartera complementaria).

### **MORTALIDAD Y MORBILIDAD**

La enfermedad, si no se trata, puede tener un pronóstico fatal, además del riesgo potencial de importantes complicaciones a largo plazo como retraso en el desarrollo psicomotor, retraso cognitivo, problemas cardíacos o hepáticos, entre otros.

La enfermedad se manifiesta en tres formas:

- Debut neonatal (fenotipo en el 50% de los casos sintomáticos): presentación grave con alta mortalidad entre un 40-80% con afectación cardíaca y hepática, hipoglucemia hipocetósica y crisis metabólicas con fallo multiorgánico.
- Debut a edad infantil entre el año y los cuatro años de vida (fenotipo en el 30% de los casos sintomáticos): afectación hepática con hipoglucemia hipocetósica que puede desencadenar convulsiones, coma y daño cerebral.
- Debut adolescente o adulto (fenotipo en el 15% de los casos sintomáticos): afectación miopática, con intolerancia al ejercicio físico y riesgo de episodios de rabdomiólisis.

La clínica, por tanto, es variada y los pacientes pueden presentar síntomas agudos, crónicos o intermitentes a cualquier edad. Los episodios de descompensación metabólica potencialmente mortales ocurren principalmente en los primeros años de vida, por situaciones de estrés catabólico, como infecciones o intervenciones quirúrgicas.

### **PATOGENIA:**

La deficiencia de acil CoA-deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD) es un trastorno hereditario de forma autosómica recesiva de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos de cadena larga con una presentación variable que incluye: miocardiopatía, hipoglucemia hipocetósica, hepatopatía, intolerancia al ejercicio físico y rabdomiólisis.

## ¿ES TRATABLE?

El objetivo del tratamiento es conseguir un buen control metabólico para evitar descompensaciones y prevenir complicaciones, reducir metabolitos tóxicos y lograr un correcto estado nutricional y un óptimo desarrollo neurocognitivo, así como revertir síntomas en caso de existir. Para ello, el tratamiento se basa en evitar los periodos largos de ayuno, y una dieta restringida en ácidos grasos de cadena larga. También se recomienda la administración de suplementos nutricionales de triglicéridos de cadena media (MCT) o triheptanoína. Además, es importante la detección precoz y el manejo adecuado de las descompensaciones metabólicas, en caso de aparición.

## BENEFICIOS DEL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO PRECOCES

El tratamiento tiene como objetivo prevenir y controlar las manifestaciones agudas como el riesgo de aparición de crisis metabólicas, así como la reversión de los síntomas en caso de existir. En los últimos años, la supervivencia a largo plazo de pacientes con VLCADD ha mejorado. A pesar de la existencia de una clara limitación de disponibilidad de datos que impida un análisis exhaustivo del seguimiento de los casos diagnosticados a través de cribado respecto a debut clínico a largo plazo, en la experiencia de las CC AA que tienen en su programa de cribado neonatal la detección de VLCADD se constatan mejores resultados en salud percibidos en casos identificados mediante cribado, por la posibilidad de instauración de tratamiento de forma precoz y seguimiento.

## DIAGNOSTICO

Los **análisis de ácidos orgánicos en orina** durante una crisis muestran un patrón anómalo inespecífico de los ácidos dicarboxílicos e hidroxidicarboxílicos C6-C14.

**Las acilcarnitinas en plasma** un aumento de C14:1 y de la relación C14:1/C12:1 junto con un aumento de C12, C16, C16:1, C18 y C18:1.

La VLCADD se confirma mediante la identificación de **dos mutaciones patógenas en el gen ACADVL**. Los ensayos de flujo oxidativo de ácidos grasos en fibroblastos en cultivo o la medición directa de actividad VLCAD en linfocitos o fibroblastos también pueden esclarecer diagnósticos difíciles.

## CRIBADO Y DIAGNÓSTICO

**El cribado** de la deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga se realiza mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en el que se detectan concentraciones elevadas de tetradecenoilcarnitina (C14:1). Se utilizan otros marcadores secundarios como la tetradecanoilcarnitina (C14), la tetradecadienoilcarnitina (C14:2). En las segundas muestras tomadas después del 5<sup>a</sup> día, se prefiere utilizar también la relación C14:1/C16

La sensibilidad fue del 100% en todos los estudios excepto en uno que se redujo al 75% debido a la obtención de un falso negativo. La especificidad y el valor predictivo negativo se situaron en todos los casos muy próxima al 100. El valor predictivo positivo fue muy variable, oscilando entre el 3% y el 84% debido a la obtención de falsos positivos.

### Estrategia y Punto de corte

Se realizará el cribado neonatal a todos los recién nacidos utilizando como marcador de tetradecenoilcarnitina (C14:1). Otros marcadores secundarios a utilizar serán la tetradecanoilcarnitina (C14), la tetradecadienoilcarnitina (C14:2) y la relación C14:1/C16.

Las acilcarnitinas C14:1 y C14 también pueden estar presentes en otras alteraciones metabólicas como deficiencia de la proteína trifuncional (TFP), aciduria glutárica tipo II (AG-II), deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga 8LCHADD), deficiencia de

canitina palmitoiltransferasa tipo II (CPT II: forma niopática infantil grave) y deficiencia de carnitina-acilcarnitina traslocasa (CACT).

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

En el informe de evaluación de coste-efectividad con datos actualizados a 2024, el incremento en los costes medios por neonato al implantar el cribado neonatal de VLCADD sería de 0,58 € por neonato. La inclusión de la VLCADD incurriría en un gasto adicional acompañado de una mejora en los resultados de salud de la población cribada. En cuanto a los años de vida ganados, al incluir la enfermedad, la cohorte cribada ganaría 24,33 años de vida, lo que resultaría en un coste incremental por AVG de 10.724€/AVG. De acuerdo al análisis del impacto presupuestario, cribar la VLCADD supondría un sobre coste de 0,15 € por neonato en el primer año, aumentando hasta 0,26 € el quinto año. Basándose en estos resultados se concluye que la implantación del cribado neonatal VLCADD sería coste-efectiva

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cantero Muñoz P, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte III: deficiencia primaria de carnitina (CUD), deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCADD), deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD). Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia; 2015. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
2. Ponencia de cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública. Memoria Técnica de propuesta de incorporación de enfermedades al Programa de cribado neonatal. Incorporación de la deficiencia de acil-coA deshidrogenasa de cadena muy larga al Programa de cribado neonatal del SNS. Ministerio de Sanidad, 2024.
3. Leslie ND, Saenz-Ayala S. Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. 2009 May 28 [updated 2023 Jul 13]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 20301763.
4. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte III: • Deficiencia primaria de carnitina (CUD) Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t. Consellería de Sanidade Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. NIPO MSSSI: 0-15-04

## **ACIDURIA 3-HIDROXI-3-METILGLUTÁRICA (HMG)**

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

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

Es una enfermedad rara, con una prevalencia media estimada entre 1 caso por cada 125.000-1.000.000 RN. Se describe mayor frecuencia en Portugal, España y Arabia Saudita. En España, la prevalencia al nacimiento de HMG se situó en torno a 1 caso por cada 360.00RN (Soria et al, 2021).

### **MORTALIDAD Y MORBILIDAD**

La presentación de las manifestaciones clínicas es variable y puede producirse desde el periodo neonatal hasta la edad adulta, con síntomas graves como letargo, vómitos, deshidratación o hipotonía. La aparición de crisis metabólicas en estos pacientes producen deterioro agudo general, acidosis metabólica, hipoglucemia hipocetósica e hiperamonemia, que sin tratamiento pueden ocasionar coma y la muerte. La enfermedad, si no se trata, puede tener un pronóstico fatal, además del riesgo de complicaciones a largo plazo como retraso en el desarrollo psicomotor y retraso cognitivo.

La enfermedad se manifiesta en dos formas:

- Forma neonatal grave con descompensación metabólica aguda (20-30% de los casos).
- Forma tardía con riesgo descompensación metabólica aguda, más frecuente durante el primer año de vida; aunque puede debutar también en la edad adulta.

La clínica, por tanto, es variada y los pacientes pueden presentar episodios de descompensación metabólica potencialmente mortales, que de forma repetida conllevan a complicaciones neurológicas graves y permanentes. También, puede aparecer afectación cardíaca, hepática y/o pancreática en la forma de presentación tardía.

### **PATOGENIA:**

Es una enfermedad metabólica hereditaria debida a un trastorno de la síntesis de cuerpos cetónicos y del metabolismo del aminoácido ramificado leucina, de herencia autosómica recesiva, causado por la deficiencia de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA liasa. Esta deficiencia resulta en la acumulación de los ácidos 3-hidroxi-3- metilglutárico, 3-hidroxi-isovalérico, 3-metilglutácónico y 3-metilglutárico que son tóxicos en sangre y tejidos, además se acumulan las acilcarnitinas C5OH y C6DC y se puede acumular 3-metilcrotonilglicina. Secundariamente también se acumulan otros metabolitos tóxicos como el lactato y el amonio. Estos metabolitos pueden provocar crisis metabólicas con potencial riesgo de producir complicaciones neurológicas muy graves, incluso la muerte.

### **¿ES TRATABLE?**

El objetivo del tratamiento es conseguir un buen control metabólico para evitar situaciones de hipoglucemia y descompensaciones metabólicas para prevenir complicaciones y lograr un adecuado desarrollo neurocognitivo. Para ello, el tratamiento se basa en instaurar una dieta fraccionada con restricción proteica, un consumo de grasas restringido y administración de carnitina en

determinados casos. La vigilancia de aparición de descompensaciones metabólicas es esencial para un diagnóstico y manejo precoz terapéutico, que evite o reduzca daños posteriores a nivel neurológico.

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

En las últimas décadas, la supervivencia a largo plazo de los pacientes con HMG ha experimentado una notable mejoría, en gran parte debido a un diagnóstico más temprano y a mejoras en las técnicas de tratamiento, incluyendo el uso de protocolos para la atención urgente y avances en terapias farmacológicas. La instauración de tratamiento precoz ante un diagnóstico temprano mejora el pronóstico de la enfermedad porque al tratarse de enfermedades raras que debutan con síntomas comunes a otras enfermedades metabólicas hereditarias incluidas, el diagnóstico clínico de HMG puede verse afectado de la sensibilidad clínica y de la capacidad diagnóstica en práctica clínica real. El tratamiento tiene como objetivo un buen control metabólico y promover un desarrollo neurocognitivo normal mientras se minimizan las complicaciones.

En la experiencia de las CCAA que tienen en su programa de cribado neonatal la detección de HMG se constatan mejores resultados en salud percibidos en casos identificados mediante cribado respecto a detección clínica sin cribado implantado por la posibilidad de instauración de tratamiento de forma precoz y seguimiento.

## **DIAGNOSTICO**

El diagnóstico se basa en el perfil de los ácidos orgánicos en orina (niveles elevados de los ácidos: 3-hidroxi-3-metilglutárico, 3-hidroxiisovalérico, 3-metilglutacónico y 3-metilglutárico) y de acilcarnitinas plasmáticas (aumento de C5OH y C6DC). El diagnóstico puede confirmarse mediante el análisis de las mutaciones en el gen HMGCL.

## **CRIBADO Y DIAGNÓSTICO**

**El cribado** de la aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG) se realiza mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS), método con el que se cuantifica el nivel de 3-hidroxiisovalerilcarnitina (C5OH) en sangre seca impregnada en papel. En el caso de que el procedimiento analítico se realice sin derivatización, el marcador primario es el conjunto de C5OH\C4DC ya que no es posible la medición de C5OH y C4DC de forma aislada.

Puede haber elevaciones de C5OH y de su isómero 2-metil-3hidroibutirilcarnitina en diferentes paralogías como la 3-metilcrotonilglicinuria(3-MCC), la deficiencia de beta-cetotiolasa (BKT), la deficiencia de holocarboxilasa sintasa (HLCS) o la deficiencia de 3-hidroximetilglutaril-CoA liasa (HMGL) entre otras. Algunos estudios consideran indicativo también la elevación de 3-metilglutarilcarnitina (C6DC) para diferenciarla de estas.

En base a los datos recuperados la sensibilidad fue del 100%. La especificidad y el valor predictivo negativo fueron muy próximos al 100% y el valor predictivo positivo muy variable debido a la obtención de falsos positivos y osciló entre el 0% y el 25%. El porcentaje de falsos positivos para la HMG fue del 0,013%.

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

Se realizará el cribado neonatal a todos los recién nacidos utilizando como marcador el nivel conjunto C5OH\C4DC. Con el objetivo de ayudar a diferenciar entre las diferentes enfermedades que pueden cursar con elevación de este marcador, se utilizará como marcador secundario la elevación de C6DC.

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**

De los resultados de la evaluación económica realizada en 2015, se extrae que el coste incremental de la implantación del cribado neonatal de HMG al programa de cribado neonatal sería de 0,06 € (que corresponden a 0,07 € de 2024) por neonato cribado con respecto a la no implantación del cribado.

En 2024, el Servicio de Evaluación y Planificación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) de RedETS ha llevado a cabo una actualización de la evaluación económica sobre la incorporación de HMG al programa de cribado neonatal en España, tomando como referencia el modelo de evaluación económica elaborado en 2015. Para ello, ha realizado una actualización de la parametrización más relevante para el modelo económico, asumiendo que los parámetros de efectividad y los relacionados con el curso de la patología no han sufrido modificaciones sustanciales en los últimos años, estimando que la incorporación de HMG al programa de cribado supondría una RCEI de 63.805€/AVG, desde una perspectiva del SNS y tasa de descuento del 3%. Teniendo en cuenta una tasa de descuento reducida del 1,5% sobre los efectos, la RCEI estimada sería de 34.862 €/AVG, desde una perspectiva donde sólo se evaluaron los costes sanitarios directos. Por otro lado, si consideramos el escenario en el que el cribado neonatal de la HMG redujera la mortalidad en un 16%, la RCEI de la introducción de la HMG al programa de cribado neonatal sería de 22.989€/AVAC, concluyendo que ésta sería una opción coste-efectiva.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Cantero Muñoz P, Paz Valiñas L, Atienza Merino G.. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte IV: Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG) y deficiencia de  $\beta$ -cetotiolasa (BKT). Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia; 2015. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
2. Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública. Memoria Técnica de Propuesta de incorporación de enfermedades al Programa de cribado neonatal. Incorporación de la aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica al Programa de cribado neonatal del SNS. Ministerio de Sanidad, 2024
3. Soria, J. L. M., de Aledo Castillo, J. M. G., Ramírez, A. A., Galera, R. M. L., García, S. P., Rubió, A. R., ...& Fontán, M. D. B. (2021). Inicio, evolución y situación actual de los Programas de Cribado Neonatal en España. Revista española de salud pública, (95), 49.
4. Orphanet: Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica <https://www.orpha.net/es/disease/detail/20>

## DEFICIENCIA DE BETA-CETOTIOLASA (BKT)

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

La enfermedad está causada por mutaciones (al menos 100 descritas) en el gen *ACAT1* (11q22.3), que codifica la enzima acetil-CoA acetiltransferasa 1. Cuando la actividad de este enzima está reducida o ausente, se altera la degradación de isoleucina y de acetoacetyl-CoA, dificultando la utilización de los cuerpos cetónicos y resultando en el acúmulo tóxico de ésteres de acil-CoA derivados de isoleucina en el organismo.

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

La incidencia/prevalencia real de la enfermedad es desconocida, pero se estima que afecta a menos de caso por cada 1 000 000 RN. No existe ninguna predisposición racial y/o geográfica en particular.

### **MORTALIDAD Y MORBILIDAD**

La mortalidad de este trastorno parece oscilar entre el 4% y el 12%, y generalmente se produce durante el transcurso de un episodio de cetoacidosis.

La clínica es muy variable, oscilando desde un desarrollo normal sin episodios de cetoacidosis a retraso severo y/o muerte después de un primer episodio severo. Los factores precipitantes de las crisis cetoacidóticas son situaciones de estrés metabólico como enfermedades infecciosas (gastroenteritis) que cursan con fiebre, periodos de ayuno prolongados o dieta hiperproteica. Clínicamente, presentan episodios intermitentes de acidosis metabólica grave y cetosis, acompañada de vómitos, diarrea, deshidratación, dificultad respiratoria y letargia que puede progresar al coma y/o a la muerte. Sin embargo, no existen síntomas clínicos entre episodios. El debut en periodo neonatal es poco frecuente y la primera infancia es el periodo de mayor riesgo de descompensación, debutando los pacientes hacia los 15 meses. La frecuencia de las crisis suele disminuir con la edad y son menos frecuentes a partir de la adolescencia.

### **PATOGENIA**

La deficiencia de la beta-cetotiolasa o acetoacetyl-CoA tiolasa mitocondrial (MAT) es una enfermedad A.R causada por mutaciones en el gen *ACAT1*, afecta al metabolismo de la isoleucina y de acetoacetyl-CoA, dificultando la utilización de los cuerpos cetónicos, considerándose un defecto de cetolisis. Está caracterizada por episodios cetoacidóticos intermitentes asociados a vómitos, disnea, taquipnea, hipotonía, letargia y coma, de inicio en la lactancia y que, por lo general, remiten en la adolescencia.

### **¿ES TRATABLE? BENEFICIOS DEL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO PRECOCES**

El objetivo del tratamiento es evitar el desarrollo de una cetoacidosis grave, actuando de forma conjunta sobre la dieta, mediante una restricción moderada de proteínas y prevención del ayuno prolongado y mediante la suplementación con L-carnitina. En los episodios agudos es imprescindible eliminar la cetogénesis y corregir la acidosis (administración intravenosa con glucosa y electrolitos). El tratamiento de las crisis agudas es eficaz y la mayoría de los pacientes presentan un buen pronóstico.



## DIAGNOSTICO

El diagnóstico de confirmación consiste en el análisis de los ácidos orgánicos en orina (2-metil-3-hidroxi-3-metilglutarato (el marcador más fiable), 2-metilacetoacetato y tiglicarnitina) y análisis de la acilcarnitinas en plasma con aumento de la C5:1 y C5OH.

El diagnóstico puede confirmarse mediante pruebas genéticas moleculares gen *ACAT1* y ensayos enzimáticos en cultivos de fibroblastos en casos difíciles.

Dentro del diagnóstico diferencial entrarían las acidurias 2-metil-3 hidroxi-3-metilglutarica, aciduria 3-hidroxi-3-metilglutarica, 3-metilglutarica, metilcrotonilglicinuria y deficiencia múltiple de carboxilasas que se distinguen por el perfil de los ácidos orgánicos.

## CRIBADO Y DIAGNÓSTICO

**El cribado** de la deficiencia de  $\beta$ -cetotiolasa (BKT) se realiza mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS), método con el que se cuantifica la elevación de tiglicarnitina (C5:1) y de 2-metil-3-hidroxi-3-metilglutarilcarnitina (C5OH) en sangre seca impregnada en papel.

Hay pacientes con deficiencia de BKT confirmada que sólo muestran alteraciones de su perfil urinario y plasmático durante periodos de estrés metabólico, por lo que si la muestra se recoge en periodo asintomático la enfermedad podría no detectarse. Además se han descrito pacientes que no secretan C5:1 incluso durante un episodio de cetoacidosis.

Aunque el MS/MS puede detectar las elevaciones de C5:1 y/o C5OH, estas alteraciones no son diagnósticas por sí mismas y pueden ser intermitentes o incluso ausentes.

Los marcadores utilizados C5:1 y C5OH, se utilizan como marcadores principales o secundarios en la determinación de al menos cuatro Metabolopatías que no pueden ser diferenciadas exclusivamente en base al perfil de acilcarnitinas.

La especificidad y el valor predictivo negativo fueron próximos al 100%. La sensibilidad fue en un caso del 0% y en otro del 75% y obtuvo, en la mayoría de los programas, un resultado indeterminado al no detectar ningún caso de enfermedad ni falso negativo. El porcentaje global de falsos positivos fue del 0,006% y se considera una importante causa las sospechas por elevación de C5OH. El valor predictivo positivo de la prueba fue del 0% ya que no se detectó ningún caso de enfermedad.

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

Se realizará el cribado neonatal a todos los recién nacidos utilizando como marcador primario la elevación de tiglicarnitina (C5:1) Como marcador secundario se determinará el nivel conjunto C5OH/C4DC.

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.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

2.- Grünert SC, Sass JO. 2-methylacetoacetyl-coenzyme A thiolase (beta-ketothiolase) deficiency: one disease - two pathways. Orphanet J Rare Dis. 2020 Apr 28;15(1):106. doi: 10.1186/s13023-020-01357-0. PMID: 32345314; PMCID: PMC7187484.

3.- [Orphanet: Deficiencia de beta-cetotiolasa](https://www.orpha.net/es/disease/detail/134) <https://www.orpha.net/es/disease/detail/134>

## **DEFICIENCIA 3 METILCROTONIL COA CARBOXILASA (3-MCCD)**

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

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

La prevalencia al nacimiento en Europa se estima en 1/50.000-1/30.000. La introducción de los programas de cribado neonatal basados en espectrometría de masas en tándem ha revelado una elevada frecuencia de este trastorno, por lo que en la actualidad parece representar la aciduria orgánica más común en algunas poblaciones.

### **MORTALIDAD Y MORBILIDAD**

Los pacientes con deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa (3-DMCC) presentan un fenotipo clínico variable, la mayoría de ellos permanecen asintomáticos y un pequeño subgrupo manifiesta síntomas de una aciduria orgánica asociada habitualmente a factores ambientales desencadenantes. En la actualidad, muchos neonatos diagnosticados mediante las pruebas de cribado neonatal permanecen asintomáticos, indicando que la enfermedad tiene una penetrancia clínica baja. La mayoría de los pacientes sintomáticos muestran un crecimiento y desarrollo normal hasta que experimentan una crisis metabólica aguda, por lo general, tras una infección intercurrente, ayuno o la introducción de una dieta rica en proteínas, entre los 2 y los 33 meses de edad. Los síntomas incluyen vómitos, coma y apnea. En algunos casos se han descrito anomalías neurológicas (p. ej., accidente cerebrovascular metabólico, hemiparesia, y encefalopatía), debilidad, hipotonía muscular y retraso psicomotor. Entre los episodios de crisis metabólicas los pacientes suelen permanecer asintomáticos. Algunos pacientes con 3-DMCC pueden no desarrollar síntomas hasta la edad adulta, manifestándose con debilidad y cansancio, mientras que otros pueden no mostrar nunca síntomas.

### **PATOGENIA:**

La 3-DMCC se debe a mutaciones en los genes *MCCC1* (3q27.1) o *MCCC2* (5q12-q13). Estos dos genes codifican la subunidad alfa y la beta de la MCCasa, que juntas catalizan el cuarto paso de la ruta catabólica de la leucina. Las mutaciones en estos genes conllevan una reducción o ausencia de la actividad de la 3-MCC que resulta en una acumulación de subproductos tóxicos del metabolismo de la leucina causando la sintomatología clínica.

### **¿ES TRATABLE? BENEFICIOS DEL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO PRECOCES**

El diagnóstico temprano puede contribuir al adecuado abordaje de la 3-DMCC, reduciendo el riesgo de crisis metabólicas graves. Algunos pacientes pueden requerir una suplementación oral de L-carnitina. Se recomienda evitar el ayuno y otros factores desencadenantes (principalmente en lactantes y niños pequeños), así como la monitorización periódica de las concentraciones de carnitina libre. Habrá que intentar prevenir las descompensaciones metabólicas y tratarlas con glucosa iv y bicarbonato en caso que se presenten.

### **DIAGNOSTICO**

El cribado neonatal mediante espectrometría de masas en tándem revela un aumento de C5-hidroxi-acilcarnitina en las muestras de sangre impregnada en papel. El análisis de ácidos orgánicos en orina muestra una elevación de ácido-3-hidroxiisovalérico y 3-metilcrotonil-glicina. Los niveles séricos de carnitina pueden estar disminuidos. Los ensayos en fibroblastos y linfocitos

muestran una actividad de la 3-MCC reducida o ausente mientras que otras enzimas carboxilasas presentan un nivel de actividad enzimática normal. Los hallazgos de laboratorio durante una crisis metabólica aguda incluyen acidosis metabólica, hipoglucemia y, en algunos casos, leve hiperamonemia. Las pruebas genéticas que identifican los dos alelos mutados causantes de la enfermedad permiten confirmar el diagnóstico.

## CRIBADO Y DIAGNÓSTICO

**El cribado** de la deficiencia de 3-metilcrotonil CoA carboxilasa se realiza mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS), método con el que se cuantifica el nivel de 3-hidroxi-isovalerilcarnitina (C5OH) en sangre seca impregnada en papel. En el caso de que el procedimiento analítico se realice sin derivatización, el marcador primario es el conjunto de C5OH\C4DC ya que no es posible la medición de C5OH y C4DC de forma aislada.

Puede haber elevaciones de C5OH y de su isómero 2-metil-3hidroibutirilcarnitina en diferentes paralogías como la aciduria 3-hidroxi e-metilglutárica (HMG), la deficiencia de beta-cetotilasa (BKT), la deficiencia de holocarboxilasa sintasa (HLCS) o la deficiencia de 3-hidroximetilglutaril-CoA liasa (HMGL) entre otras.

En base a los datos recuperados la sensibilidad fue del 100%. La especificidad y el valor predictivo negativo fueron muy próximos al 100% y el valor predictivo positivo muy variable debido a la obtención de falsos positivos y osciló entre el 0% y el 25%. El porcentaje de falsos positivos para la HMG fue del 0,013%.

### Estrategia y Punto de corte

Se realizará el cribado neonatal a todos los recién nacidos utilizando como marcador el nivel conjunto C5OH\C4DC. Se utilizará como marcador secundario la elevación de C5:1.

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.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Grünert SC, Stucki M, Morscher RJ, Suormala T, Bürer C, Burda P, Christensen E, Ficicioğlu C, Herwig J, Kölker S, Möslinger D, Pasquini E, Santer R, Schwab KO, Wilcken B, Fowler B, Yue WW, Baumgartner MR. 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: clinical, biochemical, enzymatic and molecular studies in 88 individuals. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 May 29;7:31. doi: 10.1186/1750-1172-7-31. PMID: 22642865; PMCID: PMC3495011.
- 2.- Orphanet. <https://www.orpha.net/en/disease/detail/6>
- 3.- Cantero Muñoz P, Paz Valiñas L, Atienza Merino G.. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte IV: Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG) y deficiencia de β-cetotilasa (BKT). Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia; 2015. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
- 4.- [Orphanet: Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa](https://www.orpha.net/es/disease/detail/6) <https://www.orpha.net/es/disease/detail/6>

## 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 mas 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 telefono 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 mas trastornos metabólicos.

#### Aparataje:

El Espectrometro de Masas de triple cuadrupolo ESI-MS/MS Qsight 510MD y los software informáticos Simplicity y Workstation para procesamiento 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.
- 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.**

- A. 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  $\Rightarrow$  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.
- B. 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.
- C. 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.
- D. 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 .
- E. 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 solicita las pruebas de confirmación de los casos positivos en muestras de plasma, orina etc.. según proceda enviándose al Hospital de Cruces. Estas pruebas se realizan en el Laboratorio de Bioquímica-Area de Metabolismo de la misma Unidad, sita en el Hospital Universitario 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**

<b><i>Participación de los Hospitales en el Cribado Neonatal. Unidades de Seguimiento</i></b>
-----------------------------------------------------------------------------------------------

- 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)