Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante MS/MS. Actualización y análisis del estudio piloto

- Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
- Acidemia isovalérica
- Homocistinuria

Clinical Efectiveness of Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism by MS/MS. Update and pilot study assessment

- Maple Syrup Urine Disease
- Isovaleric Acidaemia
- Homocystinuria

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

MINISTERIO DE SANIDAD

Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud

acis Agencia de Conocimiento en Salud

XUNTA DE GALICIA

Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante MS/MS. Actualización y análisis del estudio piloto

- Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
- Acidemia isovalérica
- Homocistinuria

Clinical Efectiveness of Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism by MS/MS. Update and pilot study assessment

- Maple Syrup Urine Disease
- Isovaleric Acidaemia
- Homocystinuria

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante MS/MS. Actualización y análisis del estudio piloto: MSUD, IVA y HCY (CBS). — Paula Cantero Muñoz, María del Carmen Maceira Rozas. — Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t; Madrid: Ministerio de Sanidad, 2020.

1 archivo pdf; — (Informes, Estudios e Investigación)
NIPO: 133-20-010-7
Depósito legal: C 5-2020

1. Cribado neonatal. 2. Errores congénitos del metabolismo. I. Unidade de Asesoramento Científico-técnico, avalia-t II. España. Ministerio de Sanidad.

Dirección: María José Faraldo Valles.
Autoría: Paula Cantero Muñoz, María del Carmen Maceira Rozas.
Documentalistas: Beatriz Casal Acción y Teresa Mejuto Martí.
Apoyo administrativo: Noemí Raña Villar.

Este documento ha sido realizado por la **Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t**, unidad dependiente de la **Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS)**, en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social para el desarrollo de las actividades del Plan anual de trabajo de la *Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS*, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial de 15 de noviembre de 2018 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 7 de diciembre de 2018).

Para citar este informe: Cantero Muñoz P, Maceira Rozas MC. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante MS/MS. Actualización y análisis del estudio piloto: MSUD, IVA y HCY (CBS). Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t; 2020.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Este informe de evaluación ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS agradece a Dña. **Elena Dulín Iñiguez**, Responsable de Laboratorio de Cribado Neonatal de la Comunidad de Madrid (hasta noviembre de 2018), Dña. **Teresa Pámpols**, Coordinadora del Comité Científico Asesor de FEDER, a Dña. **M.ª Luz Couce Pico**, Jefa de Servicio de Neonatología y Directora de la Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, a Dña. **Raquel Zubizarreta Alberdi Subdirectora General de Programas de Fomento de Estilos de Vida Saludables** de la Consellería de Sanidad de la Xunta de Galicia y a D. **Ramón Vizoso Villares** del Servicio de Programas Poblacionales de Cribado de la Consellería de Sanidad de la Xunta de Galicia su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t, sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

Los autores y revisores de este documento declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en su realización.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Fecha de edición: 2020
Edita: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS),
Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t
Ministerio de Sanidad.
NIPO: 133-20-010-7
Depósito legal: C 5-2020
Contacto: avalia-t@sergas.es
Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S. A.

Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante MS/MS. Actualización y análisis del estudio piloto

- Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
- Acidemia isovalérica
- Homocistinuria

Clinical Efectiveness of Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism by MS/MS. Update and pilot study assessment

- Maple Syrup Urine Disease
- Isovaleric Acidaemia
- Homocystinuria

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

MINISTERIO DE SANIDAD

RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

acis AVALIA-T DE CONOCIMIENTO EN SALUDE

XUNTA DE GALICIA

Índice

Lista de abreviaturas 9

Lista de tablas 11

Lista de figuras 13

Resumen 15

Summary 23

1 Justificación 29

2 Alcance y objetivos 31

2.1 Alcance. 31

2.2 Objetivos. 32

3 Metodología 33

3.1 Revisión de la literatura 33

3.2 Criterios de selección de los artículos 34

3.3 Extracción de datos, síntesis y clasificación de los estudios 35

3.4 Información del estudio piloto 35

4 Resultados 37

5 Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce 41

5.1 Cribado neonatal 43

5.2 Evaluación de los programas de cribado de MSUD 49

5.2.1 Tasa de detección de la enfermedad. 49

5.2.2 Sensibilidad y especificidad de la prueba 52

5.2.3 Tasa de falsos positivos y valor predictivo positivo 54

5.2.4 Falsos negativos de la prueba. 58

5.2.5 Beneficios del cribado de MSUD 64

6 Acidemia isovalérica 69
6.1 Cribado neonatal 71
6.2 Evaluación de los programas de cribado de IVA 75
6.2.1 Tasa de detección de la enfermedad. 75
6.2.2 Sensibilidad y especificidad de la prueba 78
6.2.3 Tasa de falsos positivos y valor predictivo positivo 80
6.2.4 Falsos negativos de la prueba. 84
6.2.5 Beneficios del cribado de IVA 89

7 Homocistinuria clásica: deficiencia de cistationina β-sintasa 95
7.1 Cribado neonatal 98
7.2 Evaluación de los programas de cribado de HCY (CBS) 102
7.2.1 Tasa de detección de la enfermedad. 102
7.2.2 Sensibilidad y especificidad de la prueba 105
7.2.3 Tasa de falsos positivos y valor predictivo positivo 108
7.2.4 Falsos negativos de la prueba. 112
7.2.5 Beneficios del cribado de HCY (CBS) 117

8 Conclusiones finales 121

9 Bibliografía 133

Anexos 145
Anexo 1. Estrategia de búsqueda 145
Anexo 2. Evaluación de la calidad de los estudios de eficacia diagnóstica: herramienta Quadas-2 149
Anexo 3. Objetivos e indicadores de calidad del programa de cribado del SNS 151
Anexo 4. Tablas de evidencia 155
Anexo 5. Estudios excluidos 171

Lista de abreviaturas

AECNE: Asociación Española de Cribado Neonatal.
Allo-Ile: Aloisoleucina.
B6: Piridoxina o vitamina B6.
BCAA: Aminoácidos de cadena ramificada.
BCKDC: Deshidrogenasa de α-cetoácido de cadena ramificada.
C0: Carnitina libre.
C3: Propionilcarnitina.
C4: Butirilcarnitina.
C5: Isovalerilcarnitina.
CβS: Deficiencia de cistationina β-sintasa.
CC. AA.: Comunidades Autónomas.
CISNS: Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.
CPF: Cefditoreno pivoxilo.
Cys: Cistationina.
E: Especificidad.
ECA: Ensayo clínico aleatorizado.
EMA: Acidemia etilmalónica.
EUA: Estados Unidos.
FN: Falso negativo.
FP: Falso positivo.
GA-1: Acidemia glutárica tipo 1.
GA-II: Acidemia glutárica tipo II.
HCY (CBS): Homocistinuria clásica.
Hcy: Homocisteina.
HGMD: Base de Datos Human Gene Mutation.
Ile: Isoleucina.
IVA: Acidemia Isovalérica.
IVD: Enzima mitocondrial isovaleril-CoA deshidrogenasa.
IVG: Isovalerilglicina.
LCHADD: Deficiencia de 3-hidroxi-acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena larga**.**
Leu: Leucina.

MCbl: Metilcobalamina.

Met: Metionina.

MS: Metionina Sintasa.

MSCBS: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

MSUD: Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (*Maple Syrup Urine Disease*).

MS/MS: Espectrometría de masas en tándem.

MTFH: Metiltetrahidrofolato.

NSNMRD: Porcentaje de solicitud de nueva muestra por resultado dudoso o positivo.

OHPro: Hidroxiprolina.

Phe: Fenilalanina.

RedETS: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

RN: Recién Nacido.

S: Sensibilidad.

SICN: Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

tHcy: Homocisteína total.

Val: Valina.

VN: Verdaderos negativos.

VP: Verdaderos positivos.

VPN: Valor predictivo negativo.

VPP: Valor predictivo positivo.

Xle: Aloisoleucina + Isoleucina + Leucina + Hidroxiprolina.

Lista de tablas

Tabla 1 Pregunta de investigación (PICOD) 32

Tabla 2 Bases de datos biomédicas consultadas en la búsqueda bibliográfica 33

Tabla 3 Criterios de inclusión y exclusión de los estudios que evalúan los programas de cribado y la validez diagnóstica de la prueba 34

Tabla 4 Clasificación clínica de la MSUD 43

Tabla 5 MSUD: Edad de cribado y puntos de corte mediante MS/MS utilizados en los programas a nivel internacional 45

Tabla 6 MSUD: Edad de cribado y puntos de corte mediante MS/MS utilizados en el programa piloto estatal 46

Tabla 7 MSUD: Número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento. 51

Tabla 8 MSUD: Sensibilidad y especificidad de los programas de cribado 53

Tabla 9 MSUD: Porcentaje de solicitud de nueva muestra 54

Tabla 10 MSUD: Número absoluto y porcentaje de falsos positivos 57

Tabla 11 MSUD: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión 60

Tabla 12 MSUD: Características y validez analítica de los programas de cribado incluidos en la revisión 62

Tabla 13 MSUD: Edad en días de vida a la que se inicia el tratamiento 66

Tabla 14 Clasificación clínica de la IVA 70

Tabla 15 IVA: Edad de cribado y puntos de corte mediante MS/MS utilizados en los programas a nivel internacional 73

Tabla 16 IVA: Edad de cribado y puntos de corte mediante MS/MS utilizados en el programa piloto estatal 74

Tabla 17 IVA: Número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento. . 77

Tabla 18 IVA: Sensibilidad y especificidad de los programas de cribado. 79

Tabla 19 IVA: Porcentaje de solicitud de nueva muestra. 80

Tabla 20 IVA: Número absoluto y porcentaje de falsos positivos 83

Tabla 21 IVA: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión 85

Tabla 22 IVA: Características y validez analítica de los programas de cribado incluidos en la revisión 87

Tabla 23 IVA: Edad en días de vida a la que se inicia el tratamiento 92

Tabla 24 Tipos de Homocistinuria 96
Tabla 25 Clasificación clínica de la Homocistinuria clásica: HCY (CBS). 97
Tabla 26 HCY (CBS): Edad de cribado y puntos de corte mediante MS/MS utilizados en los programas a nivel internacional 100
Tabla 27 HCY (CBS): Edad de cribado y puntos de corte mediante MS/MS utilizados en el programa piloto estatal 101
Tabla 28 HCY (CBS): Número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento. 104
Tabla 29 HCY (CBS): Sensibilidad y especificidad de los programas de cribado 106
Tabla 30 HCY (CBS): Porcentaje de solicitud de nueva muestra. 107
Tabla 31 HCY (CBS): Número absoluto y porcentaje de falsos positivos 110
Tabla 32 HCY (CBS): Características de los programas de cribado incluidos en la revisión 113
Tabla 33 HCY (CBS): Características y validez analítica de los programas incluidos en la revisión 115
Tabla 34 HCY (CBS): Edad en días de vida a la que se inicia el tratamiento . . . 119

Lista de figuras

Figura 1 Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios incluidos 37

Figura 2 Valoración de la calidad de los estudios según la herramienta QUADAS-2 39

Resumen

Introducción: la inclusión de una enfermedad en un programa de cribado debe realizarse de manera racional y eficiente. Los programas de cribado deben disponer de suficiente evidencia científica sobre los beneficios en salud y de estudios de coste-efectividad. En febrero de 2012, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) creó un Grupo de trabajo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios para los programas de cribado neonatal. Entre las enfermedades seleccionadas para el estudio de su inclusión en cartera se recogían la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (*maple syrup urine disease*, MSUD), la acidemia isovalérica (*isovaleric acidemia,* IVA) y la homocistinuria (*homocystinuria,* HCY (CBS). La evaluación de la efectividad clínica de estas tres metabolopatías indicaron cierto grado de incertidumbre en el cumplimiento de algunos de los requisitos de implantación recogidos en el "Documento Marco sobre Cribado Poblacional", sin embargo, el estudio de coste-efectividad indicó que la incorporación al programa de todas ellas sería coste-efectivo. En base a ello, el Grupo de expertos propuso la puesta en marcha de un estudio piloto, de dos años de duración, en el que participasen las CC. AA. que ya tenían implantado el cribado de estas metabolopatías no incluidas en la cartera común básica de servicios del SNS.

Objetivo: actualización de efectividad clínica del cribado neonatal mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) de la MSUD, IVA y HCY (CBS) y análisis de los datos recogidos en el estudio piloto facilitados por la Unidad de Programas de Cribado de la Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

Métodos: revisión sistemática de la literatura en las principales bases de datos biomédicas: Medline, Embase, Cochrane Libray, HTA, DARE, INAHTA, entre otras. Se utilizó como punto de partida un informe de evaluación realizado en 2012 por Avalia-t, y se procedió a la actualización de las diferentes estrategias de búsqueda, teniendo en cuenta el límite temporal utilizado (2012- actualidad) y realizando actualizaciones periódicas. Para recuperar toda la información relevante, el proceso se completó con la revisión manual de la bibliografía de los artículos incluidos, así como una búsqueda general en internet en páginas oficiales de programas de cribado, organizaciones y/o sociedades científicas. La lectura de los títulos y resúmenes de los artículos resultantes de la búsqueda fue realizada por dos investigadoras de manera independiente y ciega conforme a unos

criterios de selección previamente establecidos y resolviendo por consenso cualquier discrepancia. La información procedente del estudio piloto fue proporcionada por la Unidad de Programas de Cribado dependiente de la Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social a partir de los datos facilitados por las CCAA participantes al Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal (SICN), que incluyó información referente al rendimiento de la prueba y algoritmos de cribado.

Resultados y Discusión: la búsqueda sistemática recuperó 728 referencias bibliográficas, de las que finalmente se incluyeron 8, todas de carácter observacional y descriptivo y referentes a programas de cribado. A través de la búsqueda general en internet, se localizaron 7 programas de cribado gubernamentales mayoritariamente europeos, de los que fueron incluidos 4, haciendo un total de 12 estudios y programas comprendidos en este trabajo. La calidad de los estudios se evaluó según la herramienta QUADAS-2 para estudios de validez diagnóstica, obteniendo en general un bajo riesgo de sesgo y una elevada aplicabilidad. En el contexto del estudio piloto, para estimar la tasa de detección de la enfermedad se han tenido en cuenta los intervalos de tiempo más amplio notificados por las CC. AA. mientras que, para la estimación del rendimiento de la prueba se han considerado los datos correspondientes al intervalo temporal de realización del estudio piloto (2016-2017).

Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD): es una enfermedad genética que se trasmite de forma autosómica recesiva y afecta al metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA). Se caracteriza por un defecto en la actividad del complejo multienzimático BCKDC que cataliza la degradación de los BCAA que incluye la leucina (Leu), isoleucina (Ile) y valina (Val). En consecuencia, los BCAA (Leu, Ile y Val) y sus metabolitos intermedios se acumulan en sangre, orina y tejidos provocando daños principalmente neurológicos. Se conocen 5 fenotipos: clásica o neonatal grave, intermedia, intermitente, tiamina-sensible y dihidroprolil deshidrogenasa deficiente. La forma neonatal clásica es la más frecuente y grave. El periodo de latencia es corto y los recién nacidos (RN) pueden debutar en los primeros días de vida (encefalopatía, vómitos, letargia) que, sin tratamiento evolucionan al coma y la muerte. El cribado de la enfermedad se realiza con espectrometría de masas en tándem (MS/MS), mediante el análisis del perfil de BCAA que incluye Leu, Ile y Val en la muestra de sangre impregnada en papel. La Leu, Ile, aloisoleucina (Allo-Ile) e hidroxiprolina (OHPro) presentan la misma relación masa/carga y la tecnología actual de MS/MS no es capaz de diferenciarlas, por lo que el

resultado que presenta es la suma de todos ellas (Xleu). Para mejorar la diferenciación diagnóstica se recomienda examinar diferentes ratios basados en Xleu y la introducción de una prueba de segundo nivel que consiste en la determinación de la presencia plasmática de Alo-Ile que es patognómica de la enfermedad.

Para el conjunto de programas de cribado evaluados en esta revisión, se detectaron por MS/MS 82 casos de MSUD. En lo que se refiere a España, entre 2012 y 2017 se detectaron 3 RN asintomáticos al diagnóstico (dos de ellos con fenotipo clásico) y 2 que debutaron antes del cribado (ambos con fenotipo clásico). La sensibilidad de la prueba obtuvo un valor próximo al 100 % en dos programas y en tres, osciló entre el 66 % y el 90 % debido a la obtención de falsos negativos y a las diferencias en los algoritmos y protocolos de cribado. Solo dos programas informaron sobre la especificidad de la prueba que próxima al 100 %. Estos resultados proceden de un reducido número de estudios que representan el 34 % del total de RN incluidos en esta revisión. El porcentaje de solicitud de segunda muestra (rellamada) por resultado dudoso o positivo específico para la MSUD fue del 0.025 %, y en el contexto del estudio piloto representó el 0.071 %, cumpliendo globalmente con el objetivo de calidad establecido (nivel óptimo ≤1 %; nivel aceptable ≤2 %). Para el conjunto de estudios y programas incluidos, el porcentaje de falsos positivos (FP) en cualquiera de las etapas de cribado (FP1 + FP2) fue del 0.010 %. En el marco del estudio piloto, el porcentaje de FP fue del 0.079 % en su mayoría sobre primera muestra (FP1) y los FP del proceso de confirmación (FP2) representaron el 0.002 %. Como fuentes potenciales de FP se indican los incrementos de OHPro debidos a una hidroxiprolinemia benigna o las elevaciones de Leu procedentes de neonatos cetóticos, afectados por galactosemia y otras enfermedades hepáticas. Para reducir la tasa de FP se recomienda la cuantificación de ratios basadas en Xleu y la determinación de Aile como prueba de segundo nivel. El VPP fue muy bajo (próximo al 7 %) y heterogéneo entre los estudios (dato procedente del estudio piloto y de 4 programas). En base a la definición del SICN, el VPP de la prueba obtenido en el contexto del estudio piloto fue inferior al 1 %. Con respecto a los falsos negativos, para el conjunto de programas incluidos se registraron 4 FN, de los cuales uno podría haberse evitado reduciendo el umbral de corte para Xleu (del resto no se dispone de información). En el estudio piloto, el 60 % (3/5) de los casos detectados por cribado fueron asintomáticos al diagnóstico (2 presentaron fenotipo clásico) y el 40 % (2/5) debutó antes de la obtención de los resultados de la prueba (ambos con fenotipo clásico). El tratamiento se inició entre los 8 y 19 días de vida, y permitió un desarrollo normal y buen estado de salud en todos los RN. En términos de morbilidad, existe evidencia directa de calidad baja-moderada,

que parece indicar que con el cribado se reduce el daño neurológico, especialmente el desarrollo intelectual y se previene la aparición de las crisis de encefalopatía. No se ha encontrado evidencia directa de que el cribado de MSUD reduzca la mortalidad.

Acidemia isovalérica (IVA): se caracteriza por un defecto en el catabolismo de la Leu que provoca que cuando se ingieren alimentos que contienen Leu, se produzca la acumulación en el organismo de diferentes compuestos y derivados que originan daños en el cerebro y sistema nervioso. La presentación clínica es variable, de forma aguda a crónica intermitente, pudiendo debutar en cualquier momento entre la primera semana de vida y la infancia. La forma aguda neonatal o clásica es la más frecuente, en la que los RN debutan en la primera semana de vida con cetoacidosis y encefalopatía que puede evolucionar hacia el coma y la muerte. También se conoce un fenotipo medio o benigno, en el que permanecen asintomáticos sin tratamiento. Para el cribado de la enfermedad se utiliza la isovaleril/2-metilbutiril carnitina (C5) como biomarcador primario, siendo habitual utilizar diferentes cocientes basados en C5 como bimarcadores secundarios (C5/C0, C5/C2, C5/C3, C5/C4, C5/C8). Una limitación de la tecnología MS/MS es que no permite diferenciar los isómeros isovalerilcarnitina, 2-metilbutirilcarnitina (marcador de la acidurias 2-metilbutirica, 2MBCD), pivaloilcarnitina o valerilcarnitina, por lo que es necesario realizar un diagnóstico diferencial, especialmente de la 2MBCD, de la presencia de pivoilcarnitina, de la acidemia glutárica tipo II o de la encefalopatía etilmalónica. Para mejorar el rendimiento de la prueba se han desarrollado pruebas de segundo nivel, como el análisis de ácidos orgánicos en orina (3,4-OH-isovalérico, isovalerilglicina (IVG) o 2-metilbutirilglicina) o la diferenciación plasmática de los isómeros de C5.

Para el conjunto de programas de cribado evaluados se detectaron por MS/MS 81 casos de IVA, de los que se especifica que 9 fueron asintomáticos al diagnóstico y no se registró ningún fallecimiento. En lo que se refiere a España, en los últimos 7 años (2012-2018) se identificaron 6 casos todos asintomáticos al diagnóstico. La sensibilidad de la prueba obtuvo valores próximos al 100 % ya que ninguno registró FN, siendo la especificidad también elevada y próxima al 100 % (dato procedente del 34.4 % de la población total de RN cribados). El porcentaje global de rellamada fue del 0.023 %, y en el contexto del estudio piloto representó el 0.12 %, cumpliendo con el objetivo de calidad establecido. Para el conjunto de estudios y programas incluidos, el porcentaje de FP en cualquiera de las etapas de cribado fue del 0.018 % existiendo gran variabilidad entre los estudios (0.0008 %-2.4 %). En el contexto del estudio piloto alcanzó el 0.120 %, de los cuales el 96 % fueron sobre primera muestra (FP1). Las diferencias

observadas en los algoritmos y protocolos de cribado podrían justificar estas diferencias, sin embargo, los estudios mostraron resultados contradictorios. Entre las fuentes potenciales de FP se indican la exposición a cremas para el cuidado del pezón o antibióticos que contengan ácido piválico. Para reducir los FP se recomienda realizar el análisis de ácidos orgánicos en orina, especialmente de la IVG por ser patognómica. En base a los datos disponibles y para el conjunto de estudios, el VPP fue del 5.6 % al incluir en la estimación los fenotipos neonatales clásicos (22) y variantes (10), y si solo se considera el fenotipo neonatal, el VPP se reduciría al 4 % o 1.5 %. En el estudio piloto el VPP no superó el 1 %. Existe incertidumbre sobre el beneficio del cribado obtenido. No existe evidencia que demuestre que el cribado mejore el pronóstico o resultados clínicos en términos de función cognitiva, intelectual o grado de desarrollo, ni que reduzca la mortalidad temprana de las formas neonatales graves. Por otra parte, se sospecha de la existencia de un sobrediagnóstico ya que el espectro fenotípico detectado por cribado incluye mayor número de casos benignos.

Homocistinuria clásica [HCY (CBS)]: es la forma más frecuente de las homocistinurias y se debe a la deficiencia de cistationina β-sintasa (CβS). Es una enfermedad multisistémica que afecta principalmente al sistema ocular, esquelético, nervioso central y vascular. Existen dos fenotipos de la enfermedad en función de la respuesta a la piridoxina (vitamina B6), la no sensible o resistente (forma más grave) y la sensible o dependiente (forma leve). La enfermedad dispone de un amplio periodo de latencia, y la clínica se hace evidente a partir del primer año de vida con luxación del cristalino, miopía, osteoporosis, extremidades largas, alteraciones en el sistema vascular (tromboembolismos) y afectación del sistema nervioso central (discapacidad intelectual). La heterogeneidad en el espectro clínico (grave-asintomático), edad de presentación (infancia-adolescencia) y progresión de la enfermedad, hace que el diagnóstico se realice de forma tardía cuando el daño es irreversible. El cribado se lleva a cabo con MS/MS mediante la cuantificación de la concentración de Met. Sin embargo, la sensibilidad de la Met como biomarcador primario es limitada y muy variable, dependiendo del umbral de corte, por lo que para mejorar el rendimiento de la prueba se recomienda utilizar la ratio Met/Phe como biomarcador secundario y el análisis de la concentración de homocisteína total (tHcy) como biomarcador de segundo nivel y el cálculo de la ratio Met/tHcy. En los pacientes sensibles a B6, el nivel de Met en el momento del cribado no suele estar lo suficientemente elevado, y a pesar de reducir el umbral de corte, con la metodología actual, no es frecuente detectar este fenotipo, por lo que los pacientes no sensibles o resistentes a B6 serían los que más se beneficiarían en un programa de cribado.

En el total de programas, se detectaron 17 casos de HCY (CBS) por MS/MS, de los cuales se conoce el fenotipo del 41 % (7/17), que fue en todos ellos no sensible o resistente a B6. En lo que se refiere a España, en los últimos 7 años, se detectaron 7 casos de HCY (CBS) desconociéndose el fenotipo y el estado clínico de los RN en el momento del diagnóstico. El porcentaje específico de rellamada fue del 0.097 % (dato procedente del estudio piloto). La tasa de FP detectados en cualquiera de las etapas fue del 0.0184 % con grandes variaciones, lo que aumenta la imprecisión del VPP de la prueba que fue próximo al 2 %. En el estudio piloto, el porcentaje de FP fue del 0.095 %, siendo el 94 % sobre primera muestra. Entre las fuentes potenciales de FP se incluye la enfermedad hepática producida por galactosemia o tirosinemia I, la nutrición parenteral, la prematuridad al nacer o la deficiencia MAT. Además, se pueden observar elevaciones de tHcy en la deficiencia MTHRF, en los defectos del metabolismo de la cobalamina y en la deficiencia materna de vitamina B12. El diagnóstico y tratamiento precoz en fase asintomática previene la morbilidad asociada, especialmente las secuelas oculares y vasculares, pero no revierte los daños ya causados. La evidencia no demuestra que el cribado proporcione un beneficio en términos de reducción de la mortalidad.

Conclusiones:

- La evidencia sobre la efectividad de los programas de cribado neonatal de la MSUD, IVA y HCY (CBS) evaluados en esta revisión es de calidad moderada-baja y se basa en estudios de carácter observacional y en ocasiones de programas piloto.

- En el cribado de la MSUD existe cierta variabilidad en los biomarcadores utilizados (primarios y secundarios), umbrales de corte y determinación de Aile como prueba de segundo nivel, que impacta de forma importante en el rendimiento de la prueba. El porcentaje total de FP parece aceptable, pero reduce el VPP al 7 % y a menos del 1 % en el programa piloto estatal. Con respecto al cumplimento de los requisitos para la implantación en un programa de cribado, la MSUD no dispone de un periodo de latencia suficientemente largo en más del 80 % de los casos detectados, como para que el programa alcance el beneficio esperado. El rendimiento de la prueba es escaso, la sensibilidad muy variable y dependiente del protocolo utilizado, el VPP muy reducido, no conociéndose con exactitud los FN. Tampoco se ha encontrado evidencia directa sobre el impacto de cribado en la mortalidad.

- La heterogeneidad existente en los algoritmos de cribado de la acidemia isovalérica, especialmente en la utilización de biomarcadores secundarios y pruebas de segundo nivel, limita el rendimiento de la prueba. El porcentaje FP es aceptable pero muy heterogéneo entre los estudios, lo que aumenta la imprecisión en el VPP que además, está influido por el fenotipo que se considere en su cálculo, oscilando entre el 5.6 % (clásicas y variantes) y el 4 %-1.5 % (clásicas). La IVA no cumpliría con algunos de los requisitos de implantación, como la existencia de un periodo de latencia suficiente o un claro beneficio en la mejora del pronóstico o en la reducción de la mortalidad temprana. Por otra parte, con el cribado se sospecha de un posible sobrediagnóstico de las formas leves de la enfermedad y existen incertidumbres sobre el rendimiento de la prueba.

- En el cribado de la HCY (CBS) existe gran heterogeneidad en los algoritmos de cribado, especialmente en la utilización de biomarcadores secundarios (Met/Phe) y análisis de tHcy como de segundo nivel. La sensibilidad de la Met como biomarcador primario es limitada y muy variable dependiendo del umbral de corte. Una limitación del método es la dificultad de detectar el fenotipo sensible a B6. La HCY (CBS) dispone de un periodo de latencia suficiente y de un tratamiento que administrado de forma precoz en fase de latencia, reduce el riesgo de complicaciones tromboembólicas, oculares e intelectuales. Sin embargo, el rendimiento de la prueba es bajo y no muestra beneficios en términos de reducción de la mortalidad.

- Es necesario consensuar un algoritmo y protocolo de cribado adecuado y específico para cada enfermedad, que maximice el rendimiento de la prueba y mejore la comparabilidad de los resultados, así como homogeneizar el registro del estado de salud de los casos identificados en el momento del diagnóstico y el fenotipo de la enfermedad. Es recomendable establecer indicadores sobre resultados en salud, y definir niveles óptimos y aceptables de algunos indicadores de proceso, como el porcentaje FP o la edad de inicio del tratamiento. Toda esta información servirá de ayuda para la medición de la consecución de los objetivos de calidad establecidos y la toma de decisiones.

Summary

Introduction: the inclusion of an inborn error in a screening programme must be carried out in a rational and efficient manner. Screening programmes must provide the benefits in terms of health and cost effectiveness. In February 2012, the Interterritorial Council of the Spanish National Health System (CISNS) set up an Expert Working Group on Shaping a Common Portfolio of Services for Neonatal Screening Programs. The conditions selected for inclusion in the portfolio included maple syrup urine disease (MSUD), isovaleric acidaemia (IVA) and homocystinuria HCY (CBS). The clinical effectiveness assessment of these three conditions showed uncertainties in the fulfilment of some requirements included in the "Framework Document on Population Screening"; however, the cost-effectiveness suggested that their incorporation into the programme would be cost-effective. On this basis, the Expert Group proposed the implementation of a pilot study, lasting two years, in which the Autonomous Regions that had already implanted the screening of these metabolopathies not included in the National Health System (NHS) could participate.

Objective: update the clinical effectiveness of neonatal screening by tandem mass spectrometry (MS/MS) of MSUD, IVA and HCY (CBS) and analysis of data collected in the pilot study.

Methods: systematic review of the literature in the main biomedical databases: Medline, Embase, Cochrane Library, HTA, DARE, and INAHTA, among others. The starting point was an HTA report carried out by Avalia-t in 2012. The different search strategies were updated taking into account the time limit used (2012-present) and carrying out periodic updates. The process was completed with a manual review of the bibliography of the articles included, as well as a general internet search on official pages of screening programmes, organisations and/or scientific societies. Two reviewers working independently and in duplicate reviewed all the abstracts and selected full-text articles according to previously established inclusion criteria. Disagreements were resolving by consensus. The pilot study information was provided by the Screening Programmes Unit of the Ministry of Health, through data provided by the Autonomous Regions to the Neonatal Screening Programme Information System (SICN).

Results and Discussion: the initial search resulted in 728 articles, 8 of which met the inclusion criteria, all of an observational and descriptive nature and

referring to screening programs. Seven government screening programs were found through the general internet search, mostly European, 4 of which were included, making a total of 12 studies and programs included in this work. The quality of evidence was evaluated using QUADAS-2 tool, obtaining a low risk of bias and a high applicability. In order to estimate the detection rate in the pilot study, the longest time intervals reported by the Autonomous Regions have been taken into account, while to estimate the test performance, the time interval for carrying out the pilot study have been considered (2016-2017).

Maple Syrup Urine Disease (MSUD): is a rare inherited disorder of branched-chain amino acids (BCAAs) metabolism characterized by a decreased activity of the BCKDC complex, involved in the degradation of BCAAs: leucine (Leu), isoleucine (Ile) and valine (Val). Consequently, the BCAAs (Leu, Ile and Val) and their intermediates accumulate in blood, urine and tissues, causing mainly neurological damage. Five phenotypes are known: classic or severe neonatal, intermediate, intermittent, thiamine-sensitive and dihydroprolil dehydrogenase deficient. The classical neonatal form is the most frequent and severe. The latency period is short, and can appear in the first few days of life of newborns (encephalopathy, vomiting, lethargy) which if untreated result in coma and death. Newborn screening is performed by MS/MS, measuring the BCAA profile Leu, Ile and Val in a dried blood spot. The current MS/MS technology is not able to differentiate Leu, Ile, aloisoleucine (Allo-Ile) and hydroxyproline (OHPro) because they have the same mass/load ratio, so the result is the sum of all of them (Xleu). To improve diagnostic differentiation, it is recommended to assess ratios based on Xleu and presence of Alo-Ile in a second tier test.

For the screening programmes included in this review, 82 cases of MSUD were detected by MS/MS. In Spain, between 2012 and 2017, 3 asymptomatic cases were detected at diagnosis (two of them with classical phenotype) and 2 that appeared before screening (both with the classic phenotype). Sensitivity was close to 100% in two programs, and in three, it ranged between 66% and 90% due to false negatives and differences in screening protocols. Specificity was close to 100%, only reported by two programmes. These results come from a small number of studies representing the 34% of the population included in this review. The recalled rate for doubtful or positive specific results for MSUD was 0.025%, and in the pilot study it represented 0.071%. For the group of studies and programmes included, the false positives rate (FP) in any of the screening stages (FP1 + FP2) was 0.010%. In the pilot study, the FP rate was 0.079%, mostly on first sample (FP1) and the FP of the confirmation process (FP2) represented 0.002%. Potential sources of FP

are increases in OHPro due to benign hydroxyprolinemia or Leu elevations from ketotic neonates affected by galactosemia and other liver diseases. In order to reduce the FP, it is recommended to assess ratios based on Xleu and Aile as a second tier test. PPV was very low (close to 7%) and heterogeneous between studies (data from the pilot study and 4 programmes). Based on the SICN definition, the PPV obtained in the pilot study was less than 1%. With regard to false negatives results, for the whole of the included programmes 4 FN were recorded, one of which could have been avoided by lowering the cut-off limit for Xleu (no information is available for the remainder). In the pilot study, 60% (3/5) of the cases detected by screening were asymptomatic at diagnosis (2 presented the classic phenotype) and 40% (2/5) debuted before the test results were obtained (both with the classic phenotype). Treatment started between 8 and 19 days of age, and allowed normal development and good health in all newborns. Regarding to morbidity, there is direct evidence of low-moderate quality, which seems to indicate that screening reduces neurological damage, especially intellectual development, and prevents the appearance of encephalopathy crises. No direct evidence that MSUD screening reduces mortality has been found.

Isovaleric Acidemia (IVA): is characterized by a defect in the catabolism of the Leu, which means that when food containing Leu is ingested, there is an accumulation in the body of different compounds and derivatives that cause damage to the brain and nervous system. The clinical presentation is variable, from acute to chronic intermittent form, and can first appear at any moment between the first week of life and childhood. The acute neonatal or classic form is the most frequent, in which the RN appear in the first week of life with ketoacidosis and encephalopathy that can progress to coma and death. An average or benign phenotype is also known, in which they remain asymptomatic without treatment. Isovaleryl/2-methylbutyryl carnitine (C5) is used as the primary biomarker for screening the disease. Different C5-based fractions are commonly used as secondary biomarkers (C5/C0, C5/C2, C5/C3, C5/C4, C5/C8). One limitation of MS/MS technology is that it does not make it possible to differentiate isovalerylcharnitine, 2-methylbutyrilcarnitine (2-methylbutyric aciduria marker, 2MBCD), pivaloylcarnitine or valerylcarnitine, so it is necessary to make a differential diagnosis, especially of 2MBCD, the presence of pivaloylcarnitine, glutaric acidaemia type II, or ethyl-malonic encephalopathy. To improve the test performance, second tier tests have been developed, such as organic acids in urine (3,4-OH-isovaleric, isovaleryl glycine (IVG) or 2-methylbutylglycine).

For the group of screening programs evaluated, 81 cases of IVA were detected by MS/MS, 9 of which were asymptomatic at diagnosis, and no

deaths were recorded. In Spain, in the last 7 years (2012-2018), 6 cases were asymptomatic at diagnosis. Sensitivity was close to 100% as none registered FN, and specificity was also high and close to 100% (data from 34.4% of the total population screened). The overall recall rate was 0.023%, and in the pilot study it represented 0.12%. For the group of studies and programmes included, the FP rate in any of the screening stages was 0.018%, with high variability (0.0008%-2.4%). In the pilot study it reached 0.120%, of which 96% were on first sample (FP1). The differences observed in the screening protocols could justify these differences, although the studies yielded contradictory results. Potential sources of FP include exposure to nipple care creams or antibiotics containing pivalic acid. In order to reduce FP, it is recommended to assess organic acids in urine, especially IVG as it is pathognomic. Based on the available data and for the group of studies, the PPV was 5.6% when classic neonatal phenotypes (22) and variants (10) were included in the estimation. If only the neonatal phenotype is considered, PPV would be reduced to 4% or 1.5%. In the pilot study, the PPV did not exceed 1%. There is uncertainty about the benefit of the screening obtained. There is no evidence that screening improves prognosis or clinical outcomes (cognitive, intellectual or developmental function), or that it reduces early mortality of severe neonatal forms. On the other hand, an overdiagnosis is suspected, since the phenotypic spectrum detected by screening includes a larger number of benign cases.

Homocystinuria HCY (CBS): is the most frequent type of homocystinuria, and is due to a deficiency of cystathionine beta synthase (CβS). This is a multisystemic disease that mainly affects the ocular, skeletal, central nervous, and vascular systems. There are two phenotypes of the disease depending on the response to pyridoxine (vitamin B6): the non-sensitive or resistant (more severe) form, and the sensitive or dependent (mild) form. The condition has a long latency period, and the clinical manifestation becomes evident from the first year of life, with ectopia lens, myopia, osteoporosis, long extremities, alterations in the vascular system (thromboembolisms) and impairment of the central nervous system (intellectual disability). Its heterogeneity in the clinical spectrum (severe-asymptomatic), age of presentation (childhood-adolescence) and progression of the disease, means that diagnosis is made late, when the damage is irreversible. Screening is carried out with MS/MS by quantifying the Met concentration. However, the sensitivity of Met as a primary biomarker is limited and highly variable, depending on the cut-off value. To improve the test performance it is recommended to use Met/Phe as a secondary biomarker, and total homocysteine (tHcy) as a second tier. In patients sensitive to B6, the Met concentration at the time of screening is usually not high enough, and despite lowering the cut-off value, with the

current methodology, this phenotype is not frequently detected, so patients who are not sensitive or resistant to B6 would benefit the most in a screening program.

In the total number of programmes, 17 cases of MSUD were detected by MS/MS, of which the phenotype of 41% (7/17) is known, which was not sensitive or resistant to B6 in any of them. In Spain, seven cases of HCY (CBS) were detected in the last seven years, and the phenotype and clinical state at the time of diagnosis were unknown. The specific recall rate was 0.097% (data from the pilot study). The FP rate was 0.0184% with major variations, which increases the imprecision of the PPV, which was close to 2%. In the pilot study, the FP rate was 0.095%, 94% of the first sample. Potential sources of FP include liver disease caused by galactosemia or tyrosinemia I, parenteral nutrition, prematurity at birth or MAT deficiency. In addition, tHcy increases can be observed in MTHRF deficiency, cobalamin metabolism defects, and maternal vitamin B12 deficiency. Early diagnosis and treatment in the asymptomatic phase prevents associated morbidity, especially ocular and vascular sequelae, but does not reverse the damage that has already been caused. The evidence does not demonstrate that screening provides a benefit in terms of reduced mortality.

Conclusions:

- The evidence on the effectiveness of the MSUD, IVA and HCY (CBS) neonatal screening programmes evaluated in this review is of moderate-low quality and is based on observational studies, and at times on pilot programmes.

- In MSUD screening there is some variability in the biomarkers used (primary and secondary), the cut-off values, and the implementation of Aile as a second tier, which has a significant impact on the test performance. The FP rate seems acceptable, but it reduces the PPV to 7% and less than 1% in the pilot programme. With respect to meeting the requirements for implementation in a screening programme, MSUD does not have a sufficiently long latency period in more than 80% of the detected cases for the programme to achieve the expected benefit. The test performance is low, sensitivity is highly variable and dependent on the protocol used, PPV is very low, and FN are not known exactly. Neither has direct evidence been found of the impact of screening on mortality.

- The uniformity that exists in the screening algorithms for isovaleric acidaemia, especially in secondary biomarkers and second tier

testing, limits test performance. The FP rate is acceptable but very heterogeneous between the studies, which increases the imprecision in PPV, also influenced by the phenotype considered in its estimation, ranging from 5.6% (classics and variants) and 4%-1.5% (classics). IVA would not comply with some of the implantation requirements, such as the existence of a sufficient latency period or a clear benefit in improving prognosis or reducing early mortality. On the other hand, a possible overdiagnosis of the mild forms is suspected with screening, and there are uncertainties about the performance of the test.

- In HCY (CBS) screening, there is significant heterogeneity in the screening algorithms, especially in the use of secondary biomarkers (Met/Phe) and tHcy as a second tier. The sensitivity of Met is limited and highly variable depending on the cut-off value. One limitation of the method is the difficulty of detecting the phenotype sensitive to B6. HCY (CBS) has a sufficient latency period and a treatment which, when administered early in the latency phase, reduces the risk of thromboembolic, ocular, and intellectual complications. However, the test performance is low and shows no benefit in terms of reduced mortality.

- Agreement must be reached on an adequate and specific screening protocol for each condition, which optimises the test performance and improves the comparability of the results, as well as standardising the registry of the health status of the cases identified at the moment of diagnosis and the phenotype. It is recommendable to define indicators for health results, and to define optimum and acceptable levels of some process indicators, as well as the FP rate or age at the start of treatment. All of this information will help to measure the degree to which the objectives have been achieved, in the decision-making process.

1 Justificación

En febrero de 2012, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) creó un Grupo de trabajo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios para los programas de cribado neonatal. Entre las enfermedades seleccionadas para el estudio de su inclusión en cartera se incluían la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (*maple syrup urine disease*, MSUD), la acidemia isovalérica (*isovaleric acidemia,* IVA) y la homocistinuria (*homocystinuria,* HCY (CBS). Los resultados de la evaluación de la efectividad clínica de estas tres metabolopatías indicaron cierto grado de incertidumbre en el cumplimiento de algunos requisitos de implantación, relativos especialmente a la prueba y al programa de cribado (1), y la evaluación económica indicó que la incorporación al programa de todas ellas sería coste-efectivo (2), aunque también con cierto grado de incertidumbre en la decisión.

La inclusión de una enfermedad en un programa de cribado debe realizarse de manera racional y eficiente para aquellos cribados de los que se disponga de suficiente evidencia científica sobre los beneficios en salud y de estudios de coste-efectividad. Para ello se tienen en cuenta los criterios imprescindibles de cada enfermedad consensuados en el "Documento Marco sobre Cribado Poblacional" y aprobados por la Comisión de Salud Pública en diciembre de 2010, su inclusión en programas implantados en las Comunidades Autónomas (CC. AA.), los informes de efectividad clínica y coste-efectividad realizados en el marco de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS), el grado de recomendación en base a la evidencia científica y el acuerdo del Grupo de trabajo (3, 4).

En base a ello, el Grupo de expertos propuso que las CC. AA. que ya tenían implantado el cribado de MSUD, IVA y HCY (CBS), enfermedades no incluidas en la cartera común básica de servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS), podrían participar en un "programa piloto" de 2 años de duración. Durante el "piloto", las CC. AA. participantes se comprometieron a facilitar los datos necesarios y resultados de los programas a través del Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal (SICN) (5), para valorar su potencial inclusión en la cartera común básica de servicios del SNS.

Este informe de evaluación se realiza a petición de la Unidad de Programas de Cribado dependiente de la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación del Ministerio de Sanidad, Consumo y

Bienestar Social. Su objetivo es actualizar la evidencia existente sobre la efectividad clínica del cribado neonatal de la MSUD, IVA y HCY (CBS) a partir del informe previo realizado por Avalia-t en 2012 (1), incorporando en el análisis los datos del estudio piloto facilitados por la Unidad de Programas de Cribado de la Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública a partir de los datos facilitados por las CCAA participantes al SICN. En las conclusiones finales se responderán específicamente a los 18 requisitos imprescindibles para la implantación de un programa de cribado poblacional recogidos en el "Documento Marco sobre Cribado Poblacional".

2 Alcance y objetivos

2.1 Alcance

Este informe de evaluación tratará de responder a la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la efectividad clínica del cribado neonatal mediante espectrometría de masas en tándem de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, acidemia isovalérica y homocistinuria?

Se abordarán específicamente los siguientes aspectos:

- Programas de cribado neonatal mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS), que detectan la MSUD, IVA y HCY (CBS) en muestra de sangre seca impregnada en papel obtenida al nacer.
- Validez diagnóstica o rendimiento de la prueba de cribado, en términos de sensibilidad, especificidad, falsos positivos, falsos negativos y valores predictivos.
- Se responderán específicamente a los requisitos clave para la implantación de un programa de cribado en España que se encuentran recogidos en el "Documento Marco sobre Cribado Poblacional".
- También se abordarán aquellos aspectos de cada enfermedad, en términos de incidencia y/o prevalencia, características clínicas, morbilidad, pronóstico o tratamiento (precoz versus tardío) necesarios para solventar las incertidumbres encontradas en el informe previo de evaluación en cuanto al cumplimiento de los requisitos clave de implantación.

No se evaluará la detección de las metabolopatías objeto de estudio mediante técnicas distintas al MS/MS o programas de cribado selectivo.

A continuación, se describe la pregunta de investigación transformada en formato PICOD (tabla 1):

Tabla 1. Pregunta de investigación (PICOD)

Descripción	Alcance
Población	Neonatos.
Intervención	Cribado neonatal de MSUD, IVA y HCY (CBS) mediante MS/MS.
Comparación	No cribado, cribado mediante otros métodos.
Resultados	• Rendimiento de la prueba: tasa de detección de la enfermedad, validez diagnóstica (sensibilidad, especificidad y valores predictivos). • Efectividad del programa sobre mortalidad, morbilidad y calidad de vida.
Diseño de estudios	Revisiones sistemáticas y metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios cuasi-experimentales, estudios de cohortes, estudios de casos y controles y series de casos de carácter prospectivo.

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas:** HCY (CBS): homocistinuria clásica; IVA: acidemia isovalérica; MS/MS: tándem masas; MSUD: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce.

2.2 Objetivos

- Actualización de la efectividad clínica de las diferentes estrategias de cribado neonatal de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD), de la acidemia isovalérica (IVA) y de la homocistinuria (HCY (CBS)) utilizadas a nivel mundial, en términos de algoritmos o protocolos de cribado, de verificación y/o umbrales de corte y validez diagnóstica, así como de los beneficios del programa en base a su efectividad sobre la morbilidad y mortalidad, que sirva de base para la decisión sobre su inclusión en el programa de cribado neonatal de la cartera común básica de servicios del SNS.

- Análisis de los datos del "estudio piloto" proporcionados por la Unidad de Programas de Cribado de la Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública a partir de los datos facilitados las CC. AA. al Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal (SICN) correspondientes a los años 2016-2017.

3 Metodología

3.1 Revisión de la literatura

Para responder a los objetivos de este informe de evaluación, se realizaron diferentes búsquedas de la literatura científica. Se utilizó como punto de partida el informe "Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem: parte I", realizado por avalia-t en 2012 (1). Dicho informe analizaba cinco enfermedades endocrino metabólicas, procediendo a la actualización de las estrategias de búsqueda correspondientes a las metabolopatías objeto de estudio: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD), acidemia isovalérica (IVA) y homocistinuria clásica (HCY (CBS)).

Para recuperar toda la información relevante sobre la validez diagnóstica de la prueba y los potenciales beneficios del cribado de la MSUD, IVA y HCY (CBS), se actualizó la búsqueda bibliográfica del informe previo teniendo en cuenta el límite temporal utilizado, desde el 1 enero de 2012 hasta la actualidad, en las principales bases de datos biomédicas realizando además actualizaciones mensuales. Las bases de datos generales y específicas consultadas se resumen en la tabla 2:

Tabla 2. Bases de datos biomédicas consultadas en la búsqueda bibliográfica

Bases de datos generales y específicas	
Informes de evaluación de tecnologías sanitarias y revisiones sistemáticas	• *Cochrane Library*. • Bases de datos del *National Health Service Centre for Reviews and Dissemination*: HTA (*Health Technology Assessment*), DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*) y NHSEED (*NHS Economic Evaluation Database*). • INAHTA.
Bases de datos generales	• Medline (PubMed). • Embase (Ovid). • ISI Web of Science.
Bases de datos y repositorios de ensayos clínicos	• *Clinical Trial Registry* (*U.S. National Institutes of Health*). • *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP). • *EU clinical trials Register.*

Fuente: elaboración propia.

Para aportar toda la información relevante de interés, todo este proceso se completó con una búsqueda general en internet en páginas oficiales

gubernamentales de programas de cribado neonatal, organizaciones y sociedades científicas. También se realizó una búsqueda manual a partir de la revisión de la bibliografía citada en dichos artículos para asegurar la inclusión de todos los artículos relevantes no recuperados en la búsqueda automatizada.

Las estrategias de búsquedas específicas para cada una de las bases de datos se detallan en el anexo 1. El resultado de dichas búsquedas se volcó en un gestor de referencias bibliográficas (EndNote X.8) con el fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental.

3.2 Criterios de selección de los artículos

Tras la lectura de los títulos y resúmenes de los artículos resultantes de la búsqueda se procedió a la selección de los artículos potencialmente relevantes. Esta fue realizada por dos investigadoras de manera independiente y ciega, conforme a unos criterios de selección previamente establecidos que se muestran a continuación en la tabla 3, resolviendo mediante discusión y consenso los posibles desacuerdos.

Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión de los estudios que evalúan los programas de cribado y la validez diagnóstica de la prueba

Aspecto	Criterios de inclusión/exclusión
Diseño del estudio	**Criterios de inclusión**: revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios cuasi experimentales, estudios de carácter prospectivo: cohortes, casos y controles y series de casos. **Criterios de exclusión**: estudios retrospectivos, revisiones narrativas, artículos de opinión y estudios de un solo caso.
Tipo de publicación	**Criterios de inclusión**: artículos originales de investigación, informes de evaluación de tecnologías sanitarias e informes publicados en páginas web oficiales. **Criterios de exclusión**: cartas al director, comunicaciones a congresos, artículos de opinión y editoriales.
Población de estudio	Neonatos.
Patologías	Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, acidemia isovalérica y homocistinuria clásica.
Intervención	**Criterios de inclusión**: Cribado neonatal mediante MS/MS. Se **excluyeron** estudios sobre cribado prenatal o cribado selectivo.
Comparación	No cribado, cribado por otros métodos.
Medidas de resultado	Se incluyeron estudios que proporcionasen información sobre la validez y rendimiento diagnóstico de la prueba de cribado (sensibilidad, especificidad y valores predictivos).
Idioma	Inglés, francés, castellano, portugués e italiano.

Fuente: elaboración propia.

También serán objeto de exclusión aquellos estudios que no presenten los resultados de forma desagregada. En el caso de publicaciones duplicadas, se incluirá la versión más actual o exhaustiva, en su caso.

3.3 Extracción de datos, síntesis y clasificación de los estudios

Los datos de los estudios que cumplieron los criterios de inclusión, fueron extraídos por un técnico y revisados por un segundo, siguiendo una metodología sistemática y volcados en tablas de evidencia predefinidas y diseñadas específicamente para cubrir todos los aspectos relevantes del estudio (anexo 3: tablas de evidencia).

Los estudios se clasificaron según la calidad metodológica de los mismos y siguiendo las recomendaciones de la "Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias desarrollada dentro de la línea de trabajos metodológicos de la RedETS" (anexo 2), aplicando la herramienta de valoración de estudios de eficacia diagnóstica QUADAS-2 (6).

La extracción de datos, síntesis y valoración de la evidencia fue realizada por dos investigadoras de forma independiente y ciega.

3.4 Información del estudio piloto

La información procedente del estudio piloto realizado a nivel estatal fue proporcionada por la Unidad de Programas de Cribado dependiente de la Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social a partir de los datos proporcionados por las comunidades autónomas participantes al SICN, que incluyó información referente al rendimiento de la prueba de cribado y a los respectivos algoritmos de cribado.

Los programas de cribado neonatales existentes a nivel estatal deben cumplir los criterios de calidad consensuados en el documento "Objetivos y requisitos de calidad del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud", elaborado en el año 2013 por el Grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública para el desarrollo del Sistema de Información sobre Cribado Neonatal (7). Para

valorar el cumplimiento de dichos objetivos se han definido diferentes indicadores, estableciendo un nivel óptimo y aceptable de cumplimiento (5).

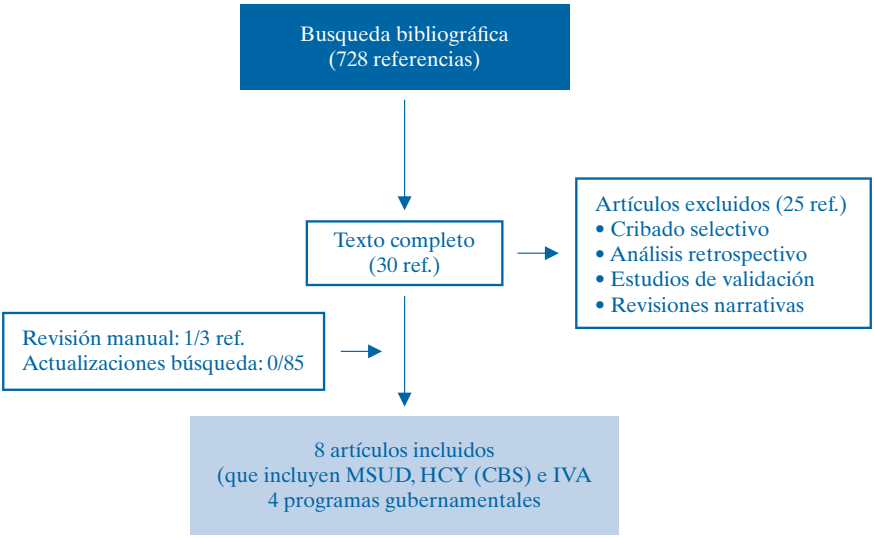
En el anexo 3 se especifican los objetivos e indicadores de calidad del programa de cribado del SNS, así como los resultados de cada comunidad autónoma y su grado de cumplimiento.

4 Resultados

La actualización de la búsqueda bibliográfica recuperó 728 referencias bibliográficas una vez eliminados los duplicados. Tras la lectura del título y resumen de los artículos resultantes, se seleccionaron para su lectura a texto completo 30 referencias, de las cuales 8 fueron finalmente incluidas por cumplir los criterios especificados en el apartado anterior, todas ellas referentes a programas de cribado. Por otra parte, para asegurar la inclusión de todos los artículos relevantes no recuperados en la búsqueda automatizada, se realizó una revisión manual de la bibliografía de los estudios seleccionados en la que se identificó un estudio relevante. Finalmente, las actualizaciones mensuales de la búsqueda automatizada realizadas hasta octubre de 2019 aportaron 85 nuevas referencias, aunque ninguna cumplió con los criterios de inclusión.

En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo del proceso de inclusión de estudios.

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios incluidos



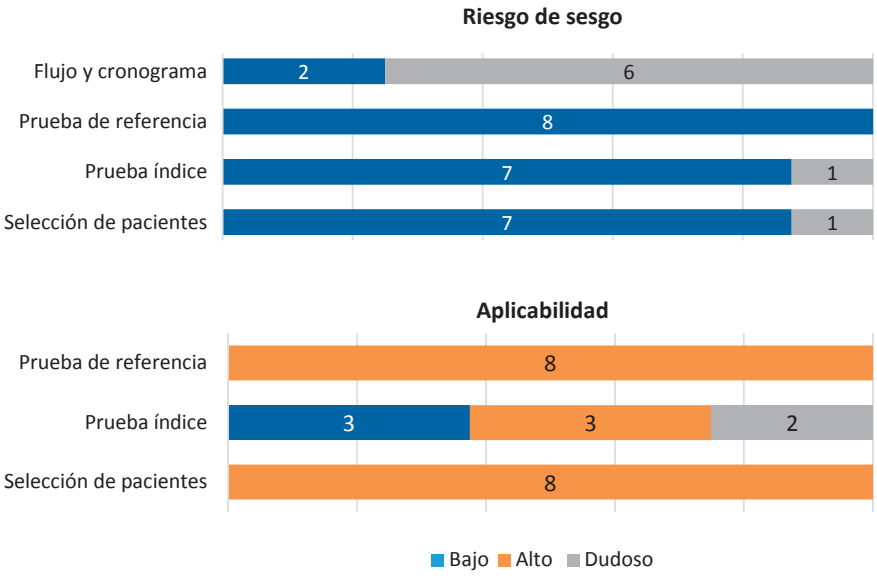
El análisis de las bases de datos y repositorios de estudios en marcha aportó 36 referencias, de las cuales ninguna se ajustó al objetivo de este trabajo. En la búsqueda bibliográfica no se recuperó ningún ensayo clínico aleatorizado (ECA) ni estudio de evaluación económica. Al tratarse de

enfermedades raras, la realización de un ensayo clínico es muy complejo, debido además de las cuestiones éticas, a que el número de casos es muy limitado. Tampoco se seleccionó ningún estudio que evaluase el rendimiento de la prueba, por ser en todos los casos, de carácter retrospectivo. A través de la búsqueda en páginas oficiales gubernamentales se localizaron los resultados de 7 programas de cribado procedentes de Italia (8), Austria (9), Nueva Zelanda (10), Reino Unido (11), Alemania (12), Portugal (13) y Canadá (14). Tres de ellos fueron excluidos, uno por no desglosar los resultados (10) y dos por aportar solo datos de incidencias (8, 9), siendo el resto incluidos en esta revisión (11-14), haciendo un total de 12 estudios y programas.

Todos los estudios de cribado seleccionados fueron cohortes prospectivas sin grupo de comparación e incluyeron en sus paneles de cribado las tres metabolopatías objeto de estudio MSUD, IVA y HCY (CBS) (15-22). Entre ellos se incluyen dos programas piloto realizados en Egipto (18) y China (15), de los cuales se localizaron resultados parciales publicados con anterioridad (23, 24). Se decidió incluir ambos estudios y realizar la extracción de datos de forma combinada, ya que la publicación previa aportaba mayor número de datos, pero el estudio más reciente incluía mayor número de RN.

La calidad de los estudios se valoró según la herramienta QUADAS-2 para estudios de eficacia diagnóstica y su representación gráfica se muestra en la figura 2. El riesgo de sesgo en la mayoría de los estudios fue bajo. Con respecto a los dominios prueba índice (prueba de cribado) y selección de pacientes, como se desconoce si el resultado de la prueba de referencia (confirmación) fue cegado o no, debería estimarse un riesgo de sesgo dudoso. Sin embargo, al tratarse de un proceso de cribado cuyo objetivo es la detección precoz de enfermedades, la prueba de referencia se realiza únicamente en los casos que han dado positivo en la prueba índice, por lo que esta no puede ser cegada. Por este motivo, se decidió no reducir la calidad en este dominio. Por otra parte, y debido a que no todos los estudios incluyeron a todos los pacientes en el análisis, se redujo la calidad en el dominio flujo y cronograma. Con respecto a la aplicabilidad, en algunos estudios se bajó la calidad en la prueba índice por las variaciones realizadas en su protocolo a lo largo de la realización del estudio, que afectaron especialmente a los umbrales de corte, o por no aportar suficiente información para poder realizar la valoración.

Figura 2. Valoración de la calidad de los estudios según la herramienta QUADAS-2



Para evitar repeticiones innecesarias con respecto al informe previo (1), en los siguientes apartados y para cada metabolopatía, se realizará en primer lugar, un breve resumen de las características de la enfermedad (epidemiología, bases genéticas, características clínicas, mortalidad y morbilidad, diagnóstico y tratamiento), presentando a continuación los resultados de la evaluación de los programas de cribado en términos de validez analítica, en la que se incluye la nueva evidencia localizada y los resultados del programa piloto estatal.

5 Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce

Número Orphanet: ORPHA 511	**CIE-10:** E71.0
Sinónimos: Cetoaciduria de cadena ramificada, deficiencia de 2-cetoácido deshidrogenasa de cadena ramificada, deficiencia de BCKD, deficiencia de BCKDH, MSUD, leucinosis.	**OMIM:** 248600 615135
Prevalencia: 1-9 / 1 000 000	**UMLS:** C0024776 C0268576
Herencia: Autosómico recesivo	**MESH:** D008375
Edad de inicio: Neonatal, infancia	**GARD:** 3228
	MedDRA: 10026817

La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (*maple syrup urine disease*, MSUD) es un error congénito del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada (*branched chain amino acids*, BCAA). Se caracteriza por un defecto en la actividad del complejo multienzimático mitocondrial BCKDC (deshidrogenasa de α-cetoácidos de cadena ramificada, *branched-chain α-ketoacid dehydrogenase complex*) que cataliza la degradación de los BCAA que incluye la leucina (Leu), isoleucina (Ile) y valina (Val).

Dicho complejo está formado por cuatro subunidades catalíticas: E1α, E1β, E2 y E3 que son codificadas por los genes *BCKDHA* (19q13.1-q13.2), *BCKDB* (6q14.1), *DBT* (1p31) y *DLD* (7q31-q32), respectivamente. Mutaciones en estos genes provocan el déficit enzimático. En consecuencia, se produce la acumulación en sangre, orina y tejidos de BCAA (Leu, Ile y Val) y de sus metabolitos intermedios (α-cetoisocaproico, α-cetometilvalérico y α-cetoisovalérico) provocando daños principalmente neurológicos. En estos pacientes es característico un olor dulce en las secreciones corporales especialmente en orina, sudor y cerumen.

La MSUD es una enfermedad genética que se transmite de forma autosómica recesiva de la que se han descrito más de 280 mutaciones en la base de datos *Human Gene Mutation* (HGMD) (25). La literatura estima una prevalencia de 1 / 185 000 recién nacidos (RN) (26), aunque con variaciones étnicas, siendo más frecuente en ciertas poblaciones menonitas de Pensilvania, con una incidencia aproximada de 1:380 RN (27, 28) o en ascendentes franco-canadienses (29).

La complejidad del metabolismo de los BCAA junto con la heterogeneidad genética hace que la MSUD tenga gran diversidad en la presentación clínica y bioquímica. En función de la edad de comienzo, la gravedad de la clínica, la tolerancia a las proteínas de la dieta, la respuesta

a la administración de tiamina y la actividad enzimática residual, la MSUD se clasifica en 5 fenotipos: clásica o neonatal grave, intermedia, intermitente, tiamina-sensible y dihidropolil deshidrogenasa (E3) deficiente, cuyas principales características se resumen en la tabla 4.

La forma clásica de la enfermedad es la más frecuente y representa aproximadamente el 75 % de los casos. Los RN pueden debutar en los primeros días de vida. La elevación de la Leu produce edema cerebral e intoxicación, inicialmente con síntomas inespecíficos como rechazo a la alimentación, irritabilidad, que progresa a letargia, coma o incluso la muerte. Las formas intermedias o intermitentes pueden cursar con encefalopatía durante los episodios de descompensación metabólica, especialmente durante enfermedades intercurrentes (30).

Los RN afectados presentan marcadas elevaciones plasmáticas de BCAA, en especial de Leu, presencia de aloisoleucina (Allo-Ile) en plasma y de cetoácidos (BCKA) en orina. El principal objetivo del tratamiento consiste en la reducción de la concentración de BCAA y en especial de la Leu por ser el más neurotóxico. Se incluyen medidas destinadas a la disminución del catabolismo e incremento del anabolismo, y especiales restricciones y controles dietéticos. Para favorecer la eliminación de los BCAA se pueden aplicar técnicas de depuración extracorpóreas (hemodiálisis, hemofiltración o diálisis peritoneal) o incorporar el exceso de BCAA a la síntesis proteica con medidas que induzcan al anabolismo (nutrición parenteral y/o enteral con sonda nasogástrica). El abordaje nutricional consiste en una fórmula especial exenta de Leu, Iso y Val que se incorporan en cantidades controladas y alimentos de bajo contenido proteico para permitir un crecimiento y desarrollo normales, sin exceder el nivel de tolerancia (1, 27, 30-32).

Tabla 4. Clasificación clínica de la MSUD

Fenotipo	Gen (subunidad)	Clínica		Actividad enzimática BCKDC (% normal)	Bioquímica
		Inicio	Síntomas		Metabolitos
Clásico	BCKDHA; BCKDHB; DBT (E1α,E1β, E2)	Neonatal (1ª-2ª semana vida)	Cetoacidosis. Olor dulzón. Rechazo alimentación, irritabilidad, letargia, hipotonía, coma, fallo respiratorio.	0-2 %	↑↑↑ BCAA y Allo-Ile (plasma) ↑↑↑ BCKA (orina) Cetonuria
Intermedio		Variable (6 meses -7 años)	Olor dulzón. Irritabilidad, rechazo alimentación, retraso psicomotor, encefalopatía (crisis)	3-30 %	↑↑ BCAA y Allo-Ile (plasma) ↑↑ BCKA (orina) Cetonuria
Intermitente		Variable (lactante-adulto)	Crecimiento normal, desarrollo psicomotor normal, infección/ estrés catabólico: ataxia, convulsiones.	5-20 %	Normal BCAA, BCKA (fase asintomática)
Sensible a la tiamina	DBT (E2)	Variable (lactante)	Similar a la "intermedia", desarrollo psicomotor normal (±).	2-40 %	↑↑ BCAA y Allo-Ile (plasma) ↑↑ BCKA (orina) ↓ con vitaminoterapia
Deficiencia E3	DLD (E3)	Variable (lactante)	Inicio similar a la "intermedia". Deterioro neurológico progresivo y rápido. Acidosis láctica.	0-25 %	↑↑ BCAA y Allo-Ile (plasma) ↑↑ BCKA (orina) ↑ Lactato y α-cetoglutarato (orina)

Fuente: adaptado de AECOM (31) y GeneReviews® (32). **Abreviaturas**: BCAA: aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina); Allo-Ile: aloisoleucina; BCKDC: complejo enzimático, BCKA: cetoácidos de cadena ramificada.

5.1 Cribado neonatal

El cribado de la enfermedad se realiza mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS), método con el que se analiza el perfil de aminoácidos de cadena ramificada que incluye Leu, Ile y Val en la muestra de sangre seca impregnada en papel. Para caracterizar la enfermedad de manera más precisa, también es habitual examinar diferentes ratios Leu+Ile con otros aminoácidos, principalmente fenilalanina (Phe) y alanina (Ala) u otros como Val/Phe o (Leu+Ile+Val)/(Phe+Tir) (33). Dado que la Leu, Ile, aloisoleucina (Allo-Ile) e hidroxiprolina (OHPro) presentan la misma

relación masa/carga, cuando se realiza un procedimiento analítico sin derivatización mediante tecnología MS/MS no es posible diferenciarlas, y el valor que se obtiene es la suma de todas ellas (Allo-Ile+Ile+Leu+OHPro), denominada en los estudios como Xle, Leu/Ile o Leu+Ile (27, 28), que además es marcador de la deficiencia de dihidrolipoamida deshidrogenasa (E3) e hidroxipolinemia (OHPro) (33). Por otra parte, la Val también es indicadora de la deficiencia de dihidrolipoamida deshidrogenasa (E3) y de la valinemia (Hyper Val) (33). Una prueba de segundo nivel, como la determinación de la presencia plasmática de Allo-Ile, ayudaría a diferenciar la MSUD de una hidroxiprolinemia (condición benigna), ya que Allo-Ile es marcador patognómico de la enfermedad. El análisis de ácidos orgánicos en orina para detectar la presencia de los metabolitos intermedios (α-cetoácidos) también ayuda a mejorar la eficacia diagnóstica (27, 34).

Un aspecto de especial importancia es el momento de la toma de muestra ya que la concentración de algunos marcadores puede variar en el periodo neonatal. De forma general se recomienda que la toma de muestra se realice entre las 24 y las 72 horas de vida. Más de la mitad de los estudios incluidos realizaron la toma de muestra dentro de este intervalo (12, 14, 16, 17, 19-22), destacando el programa de California que lo adelantó a las primeras 12 horas (22) y los programas de Hong Kong y Malasia que lo ampliaron hasta el 7º día de vida (16, 19). Tres programas de cribado iniciaron la toma de muestra el tercer día de vida y Reino Unido la pospuso hasta el quinto día, llegando a alcanzar el octavo o décimo (11, 13, 15, 18). Por otra parte, solo seis programas de cribado (11-14, 20, 21, 35, 36) disponían de protocolos específicos para RN en situaciones especiales como la prematuridad, el bajo peso al nacer y/o la nutrición parenteral en los que se recogían muestras de sangre adicionales. Destacar el estudio piloto de Yunus et al (19) en el que excluyeron a los RN de menos de 37 semanas de gestación. El resto de estudios y programas no aportaron información al respecto.

Según los objetivos e indicadores de calidad del SNS, se establece que el tiempo de toma de muestra se debe realizar ≥24 horas y ≤72 horas (nivel óptimo percentil 99 y nivel aceptable percentil 95) (5). Cuatro CC. AA. participantes en el estudio piloto, realizaron la toma de muestra en las primeras 24-72 horas, ampliándola hasta el cuarto día de vida La Rioja y Cataluña. En Galicia se recomienda realizar la toma de muestra en el tercer día de vida, tras 48 horas de iniciar la alimentación proteica, por lo que llegan a alcanzar el quinto día. En todas ellas existen protocolos específicos para situaciones especiales como los RN prematuros, en los que se repite la toma de muestra a los 15 días de vida o en el caso de una transfusión, que se repite a la semana y al mes postransfusión.

En las tablas 5 y 6 se resumen las principales características de los protocolos de cribado, en términos de edad de cribado y umbrales de detección utilizados en los estudios incluidos en esta revisión.

Tabla 5. MSUD: Edad de cribado y puntos de corte mediante MS/MS utilizados en los programas a nivel internacional

Programas de cribado				
Estudio	**Período**	**País**	**Edad del cribado**	**Punto de corte (µmol / L)**
Guo 2018 (15, 24)	2015	Jining (China)	3º-10º día	Leu > 300 Val > 300 Leu/Phe > 5.46
INS Portugal[a] 2018 (13)	2018	Portugal (INS)	3º-6º día	XLeu > 342 Val > 350
Chong 2017 (16)	2013-2016	Hong Kong (China)	24 horas-7º día	NI
NBS Ontario 2017 (14, 36)	2017	Ontario (Canadá)	24-48 horas	Xle
NBS UK 2017 (11, 37)	2016-2017	Reino Unido (NHS)	5º-8º día	Xle ≥ 500 (muestra inicial) ≥ 600 (duplicado)
Al-Jasmi 2016 (17)	2011-2014	Emiratos Árabes	48-72 horas	Leu > 300
Hassan 2016 (18, 23)	2008	Cairo (Egipto)	3º-7º día	Xle ≥ 305.5 (inicial) ≥ 290 (final) Val ≥ 321.2 (inicial) ≥ 270 (final)
Yunus 2016 (19)	2006-2008	Malasia	24 horas-7º día	Xle > 300 (incial) >250 (final)
DGNS Alemania 2016 (12)	2016	Alemania (DGNS)	36-72 horas	NI
Scolamiero 2015 (20)	2007-2014	Campaña (Italia)	48-72 horas	Primario: Xle Val Secundario: Xle/Phe Xle/Ala Val/Phe
Lim 2014 (21)	2006-2010 (piloto) 2010-2014 (definitivo)	Singapur	24-72 horas	Xle > 220 Val > 200 Xle/Phe > 3.8 Xle/Ala > 1.2 Val/Phe > 3.5
Feuchtbaum 2012 (22)	2005-2010	California (EUA)	12-72 horas	Xle ≥ 200 Xle/Ala ≥ 1.5

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas:** NI: no informa; Leu: leucina; Allo-Ile: aloisoleucina; Ile: isoleucina; Val: valina; Phe: fenilalanina; Ala: alanina; Xle: Allo-Ile + Ile + Leu + OHPro (hidroxiprolina). NHS: *National Health Service*; DGNS: *German Society for Neonatal Screening*; INS: Instituto Nacional de Saúde. [a]: umbrales de cortes tomados de Vilarinho et al (38).

Tabla 6. MSUD: Edad de cribado y puntos de corte mediante MS/MS utilizados en el programa piloto estatal

Estudio piloto estatal				
Estudio	**Período**	**Edad cribado[a] (horas)**	**Punto de corte *(µmol / L)***	
			Primario	**Secundario**
Aragón	2016-2017	32-42-54	Xle[b] >239.5	Val >237.8
La Rioja		48-96-168	Xle/Phe >4.2 Xle/Ala >1 Val/Phe >4.2	
Castilla-La Mancha[c]		48-72-120	Leu+Iso ≥241.34 Val ≥224.51 Leu/Phe ≥5.70 Leu/Ala ≥0.91 Val/Phe ≥4.68	
Cataluña		50-90-126	Xle[b] $>250_{2015}$; $>280_{2017}$ Val $>230_{2015}$; $>323_{2017}$	
			2º nivel: Allo-Ile (presencia)[d]	
Galicia		72-131-224	Xle >263 Val >251 Xle/Phe >4.52 Xle/Ala >1.07	Val/Phe Xle/Tir Xle+Val/(Phe+Tir) Met/Xle
			2º nivel: Allo-Ile (presencia plasma), Ácido 3-OH-isovalérico (orina)	
Madrid[e]		50-51-63	Xle >240 Val >220	Xle/Phe >3.75 Xle/Ala >0.91 Val/Phe >3.41
País Vasco		48-66-138	Leu >263 Val >211	

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas:** NI: no informa; Leu: leucina; Allo-Ile: aloisoleucina; Ile: isoleucina; Val: valina; Phe: fenilalanina; Ala: alanina.[a]: se indica el intervalo de tiempo (media) entre fecha de nacimiento y toma de muestra (percentiles 50, 95 y 99). Datos proporcionados por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; [b]: Xle: Allo-Ile + Ile + Leu + OHPro (hidroxiprolina);[c]: puntos de corte tomados del programa de detección precoz de enfermedades congénitas endocrinas y metabólicas (39); [d]: en 2015 introducen el análisis de la presencia de aloisoleucina como biomarcador de segundo nivel en la 1ª muestra; [e]: biomarcadores y umbrales de corte utilizados desde 2011 (comunicación personal).

En los programas de cribado los marcadores primarios son aquellos que se espera que se detecten de manera consistente con su enfermedad asociada, mientras que los secundarios ayudan a la diferenciación diagnóstica.

Para la realización del cribado, todos los estudios incluidos en esta revisión utilizaron como metabolito principal Xle, aunque con umbrales de corte muy variables que oscilaron entre 200 y 500 µmol/L (11, 13-15, 17-22, 24), y acompañados en la mitad de los estudios con la cuantificación de Val, también como marcador primario y con umbrales que oscilaron entre ≥ 200

y ≥ 300 µmol/L (13, 18, 20, 21, 24). Cuatro programas incluyeron diferentes ratios destacando los cocientes Leu/Phe (15, 20, 21, 24), Leu/Ala (20-22) y Val/Phe (20, 21), siendo Scolamiero et al (20) el único que consideró estos cocientes como marcadores secundarios. Finalmente en dos programas (19, 23) se modificaron los umbrales de corte durante la realización del estudio.

A nivel nacional, al analizar los marcadores utilizados por las CC. AA. participantes en el estudio piloto también se observaron ciertas discrepancias. Todas cuantificaron la concentración de Xle y Val como biomarcadores primarios, a excepción de Aragón que consideró la Val marcador secundario. Únicamente Aragón, Castilla La Mancha, Galicia y la Comunidad de Madrid incluyeron diferentes ratios con Xle, y las únicas comunidades que indican que analizan la presencia de Allo-Ile plasmática en una prueba de segundo nivel fueron Galicia y Cataluña. Con respecto a los umbrales de corte se observó mayor homogeneidad que la existente a nivel internacional. El umbral para Xle osciló entre ≥263 y ≥280 µmol/L, para la Val se situó entre ≥211 y ≥323 µmol/L, y para los cocientes Xle/Ala y Xle/Phe se situó entre ≥0.91 – 1 µmol/L y ≥4 – 5 µmol/L respectivamente. Se indica que los umbrales de corte se van actualizando periódicamente en función de la población analizada. El País Vasco los revisa anualmente, aunque desde hace dos años no los modifica debido al elevado número de muestras acumuladas. En Galicia se calculan diariamente los percentiles utilizados para el primer nivel de decisión y en Cataluña, se modificaron los umbrales de los marcadores primarios en 2015 y 2017, pasando de 250 a 280 µM para Xle y de 230 a 323 µM para Val.

En relación a los algoritmos de cribado y para los estudios que aportaron datos al respecto se observaron ciertas diferencias que se detallan a continuación:

- En cinco programas (12,13,19-21) todas las muestras con un resultado positivo en el primer test, se reanalizaban en un duplicado de la misma tarjeta. Si mantenían el positivo, realizaban una rellamada para obtener una nueva muestra de sangre, enviando únicamente a confirmación aquellas muestras que mantenían el positivo tras la rellamada.

- Dos estudios (15, 16) no reanalizaban las muestras en un duplicado, sino que, aquellas muestras con resultado positivo en la prueba inicial se rellamaban directamente.

- Dos programas (18, 37) no realizaban rellamadas, si no que enviaban directamente a confirmación todas las muestras que repetían el positivo en el duplicado.

- Un estudio (22) enviaba directamente a confirmación todas las muestras que obtenían un resultado positivo en el cribado inicial, es decir, no reanalizaba en un duplicado ni realizaba rellamadas.

En España se utilizan los percentiles poblacionales P99, P99.5 y P99.9 como límites superiores. De forma general, se consideran positivas todas las muestras en las que al menos todos los marcadores primarios superan el valor de corte (P99.5), en cuyo caso se reanalizan en un duplicado de la misma tarjeta, y si repite el positivo se solicita una segunda muestra (rellamada). Si en la rellamada mantiene el positivo, se deriva a la unidad de seguimiento y se realizan las pruebas de confirmación en sangre (presencia de Allo-Ile) y orina (presencia de ácidos orgánicos: ácido 3-OH-isovalérico). En Aragón, Galicia y Madrid, si confirmados los valores obtenidos en la primera muestra son indicativos de alerta (extremadamente elevados), el RN se deriva directamente a la unidad de seguimiento. Se reanaliza la muestra, pero no se repite la toma. En Cataluña, desde el año 2015 se dejó de solicitar segundas muestras de sangre debido a la introducción de la presencia de Allo-Ile como biomarcador de segundo nivel. En su algoritmo de cribado se calcula un *score* de probabilidad de presencia de la enfermedad en caso de que el resultado del retest vuelva a ser positivo. Este *score* se obtiene a través de la web del *RS4 Colaborative Project* y sirve de ayuda para la toma de decisiones y determinación de la presencia de Allo-Ile como biomarcador de segundo nivel. En el País Vasco tampoco se realizan rellamadas.

Esta situación refleja la falta de estandarización que existe en los algoritmos de cribado y umbrales de corte, tanto a nivel nacional como internacional que impacta de manera importante en los resultados del programa.

A nivel internacional, la MSUD se considera una enfermedad principal o *core condition*, lo que significa que se recomienda su inclusión en un programa de detección precoz, sin embargo, existe cierta variabilidad en los paneles de cribado. En Estados Unidos (EUA) el cribado de la MSUD se realiza de forma universal en todo su territorio (40), mientras que en Canadá se analiza en 13 de sus 15 provincias (41). Doce países de Asia Pacífico, entre los que se encuentran Australia, Nueva Zelanda, Japón, China, Filipinas, Taiwán o Singapur también incluyen la MSUD en sus programas (42, 43). A nivel europeo está incluida en los programas de detección de 28 países entre

los que se encuentran Reino Unido (desde 2015) (44), Alemania, Italia, Bélgica, Austria, Suecia, Portugal o Irlanda (42, 45).

A nivel nacional, la MSUD está incluida en los programas de cribado de 10 Comunidades Autónomas: Andalucía, Aragón, Castilla La Mancha, Cataluña, Extremadura, Galicia, Madrid, Región de Murcia, País Vasco y La Rioja, así como en las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla. Como no todas las comunidades disponen de un laboratorio o centro de cribado propio, se han establecido convenios de colaboración para la realización de las determinaciones analíticas. De esta manera, las muestras de La Rioja se analizan en Aragón, las de Melilla en la Región de Murcia y las de Ceuta en Andalucía (46).

5.2 Evaluación de los programas de cribado de MSUD

Se considera **proceso de cribado** al conjunto de procedimientos analíticos realizados en el neonato, para determinar la presencia o cantidad de un determinado constituyente y detectar aquellos con elevado riesgo de padecer una determinada condición que justifique acciones posteriores de seguimiento y pruebas diagnósticas. Incluye las pruebas realizadas sobre la primera muestra (prueba de cribado) y las que se puedan realizar sobre una nueva muestra solicitada por un resultado dudoso, antes de iniciar acciones de seguimiento o confirmación diagnóstica. La **prueba de cribado**, incluye todos los test que se realicen sobre la muestra inicial, antes de solicitar una nueva muestra por sospecha (5).

5.2.1 Tasa de detección de la enfermedad

En la tabla 7 se resume la tasa de detección al nacimiento de la MSUD, teniendo en cuenta los resultados de los diferentes estudios y programas de cribado incluidos en esta revisión, y se expresa como el número de neonatos a los que se precisa realizar la prueba para detectar un caso de enfermedad. De forma excepcional, para realizar una estimación más aproximada se han tenido en cuenta los resultados de los programas oficiales de Italia y Austria, que fueron excluidos del resto de apartados por aportar únicamente datos de incidencia (8, 9). En el caso del estudio piloto español se han considerado los intervalos de tiempo más amplios aportados por las CC. AA. por incluir mayor población.

Para el conjunto de programas de cribado evaluados se han detectado por MS/MS un total de 82 casos de MSUD, de los que el 53.6 % fueron de

procedencia europea y el 30.4 % norteamericana. Los casos detectados en el programa piloto estatal representaron el 7.3 %. Además, se registraron 234 casos que no pudieron ser confirmados (11, 14, 15, 17, 19) por pérdida de seguimiento o por la ausencia de muestra para la realización de las pruebas necesarias. Estos resultados son aproximados y deben ser interpretados con cautela, teniendo en cuenta que proceden de un reducido número de centros, que existen resultados no publicados de otros programas y de que la cobertura poblacional en algunos de ellos no fue del 100 % por tratarse de programas voluntarios. Además, algunos programas publican sus resultados de forma conjunta para un grupo de enfermedades, por lo que no es posible determinar si han detectado algún caso de enfermedad.

La tasa estimada de detección global mundial fue de 1 caso por cada 124 452 nacimientos (0.80 casos por cada 100 000 RN), acorde a la literatura y a la encontrada en la revisión sistemática previa (0.71 / 100 000 RN) (1), aunque con ciertas variaciones geográficas. Las mayores tasas de detección globales se registraron en Asia y Oriente Medio, unas dos veces superior a la mundial y con grandes variaciones entre los estudios que van desde 1:14 930 (19) hasta 1:88 634 (21) y que contrastan con la tasa obtenida en Europa que fue ligeramente inferior a la mundial.

A nivel europeo, destacó el programa oficial de Portugal (13) con una incidencia casi dos veces superior a la media, y en América del Norte el programa oficial de Ontario (14) con una incidencia 5 veces superior a la mundial. Por otra parte, las elevadas incidencias encontradas en algunos programas de Oriente Medio (18) y Asia (15, 19), entre 5 y 8 veces superiores a la mundial, proceden de experiencias piloto, programas con un bajo nivel de cobertura y uno o dos años duración, por lo que sus resultados no son representativos y explicaría estas diferencias. Tan solo en un programa no se detectó ningún verdadero positivo (16).

En lo que se refiere a España, entre 2012 y 2017, se detectaron en España 6 casos de MSUD procedentes de tres CC. AA., aunque solo dos pertenecen al periodo de realización del estudio piloto 2016-2017 (1:192 072 RN; 0.52 / 100 000 RN). Galicia mostró la tasa de detección más elevada, unas 4 veces superior al resto, Cataluña obtuvo la menor y en 4 comunidades no se detectó ningún caso de enfermedad.

Según los datos publicados por la Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE) y para el conjunto de CC. AA. que aportaron los datos necesarios, durante el período 2001-2016 se detectaron 23 casos de MSUD, mostrando una tasa de detección de 1 caso por cada 106 515 RN (0.94 / 100 000 RN) (47).

Tabla 7. MSUD: Número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento

Estudio	Lugar	Periodo estudio	Población cribada	Nº de casos	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN
EUROPA						
Aragón	España	2017	10 489	0	-	-
Castilla La Mancha		2016-2017	29 823	0	-	-
Cataluña		2013-2018	405 849	1	1:405 849	0.25
Galicia[a]		2012-2017	117 210	4	1:29 302	3.41
La Rioja		2017	2 657	0	-	-
Madrid		2016-2017	130 980	1	1:130 980	0.76
País Vasco		2014-2017	74 909	0	-	-
Total Piloto MSUD			***771 917***	***6***	***1:128 652***	***0.78***
NBS Austria (9)	Austria	2013-2016	334 774	1	1:334 774	0.30
NBS Italia[b] (8)	Italia	2006-2017	2 089 469	5	1:417 894	0.24
NBS UK (11)	Reino Unido	2014-2017	1 868 513	11	1:169 865	0.59
DGNS Alemania (12)	Alemania	2016	792 131	7	1:113 162	0.88
INS Portugal (13)	Portugal	2008-2018	1 249 175	14	1:89 227	1.12
Total MSUD Europa			**6 334 062**	**38**	**1:166 686**	**0.60**
Total MSUD Europa + Piloto			**7 105 979**	**44**	**1:161 499**	**0.62**
AMÉRICA DEL NORTE						
NBS Ontario (14)	Canadá	2017	142 879	6	1:23 813	4.20
Feuchtbaum (22)	California	2005-2010	2 282 138	19	1:120 112	0.83
Total MSUD América			**2 425 017**	**25**	**1:97 001**	**1.03**
ORIENTE MEDIO						
Al-Jasmi (17)	Emiratos Árabes	2011-2014	362 927	6	1:60 488	1.65
Hassan (18)	Cairo	2008	25 276	1	1:25 276	3.96
Total MSUD Oriente Medio			**388 203**	**7**	**1:55 457**	**1.80**
ASIA						
Guo (15)	Jining	2015	48 297	2	1:24 149	4.14
Chong (16)	Hong Kong	2013-2016	30 448	0	-	-
Yunus (19)	Malasia	2006-2008	29 859	2	1:14 930	6.7
Lim (21)	Singapur	2006-2014	177 267	2	1:88 634	1.13
Total Asia			**285 871**	**6**	**1:47 645**	**2.1**
Total MSUD Mundial			**10 205 070**	**82**	**1:124 452**	**0.80**

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas:** RN: recién nacidos.
[a]: Galicia: aunque se disponen de datos desde el 2001, solo se han incluido los referentes al periodo 2012-2017 ya que los detectados en el periodo 2001-2011 fueron incluidos en el informe previo.
[b]: incluye la población de Scolamiero et al (20) que se centra en la región de Campaña y fue cribada entre 2007 y 2014 (45 466 RN; VP=0).

Ninguno de los programas de cribado incluidos especificó el fenotipo de los casos identificados, ni aportó información sobre la detección de condiciones benignas como la hidroxiprolinemia, aunque en un estudio se realizó el diagnóstico prenatal de un caso de MSUD gracias a la historia familiar (22). Tampoco aportaron información sobre el estado clínico de los RN identificados al momento del diagnóstico. Al-Jasmi et al (17) identifican 2 casos de MSUD en los que no se realizó el cribado al nacer. El primer RN presentó síntomas de malnutrición, se diagnosticó a los 21 días de vida y falleció en poco tiempo. En el segundo RN la familia no autorizó la realización de la prueba al nacer y ésta se hizo a los 10 días de vida. Este RN fue sometido a un trasplante de hígado.

En España se identificaron 4 formas clásicas de la enfermedad, y no se dispone de información sobre el fenotipo de los 2 restantes. De los 6 RN identificados, tres fueron asintomáticos al diagnóstico (2 procedentes de Galicia y uno de Madrid) y 2 RN debutaron antes del cribado (detectados en Galicia). Se desconoce el estado clínico al diagnóstico del caso procedente de Cataluña.

5.2.2 Sensibilidad y especificidad de la prueba

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

En la tabla 8 se recogen los valores de sensibilidad y especificidad de cinco programas de cribado que aportaron los datos necesarios para su cálculo. Como se puede observar, en dos estudios la sensibilidad obtuvo valores elevados y próximos al 100 % (18, 21), y en los tres restantes osciló entre el 67 % y el 90 % (12, 19, 22), debido a la obtención de falsos negativos (que se analizan en más detalle en el apartado 5.5.4) y a las diferencias en los algoritmos de cribado, mientras que la especificidad, informada solo por dos estudios, fue próxima al 100 % (12, 21).

Hay que tener en cuenta, que los resultados proceden de un reducido número de estudios que representan el 34 % del total de RN incluidos en esta revisión. En la mayoría de programas, incluido el estudio piloto estatal, no es posible realizar su cálculo por no informar de los falsos negativos de la prueba. En términos de especificidad, hay que tener presente que pocos estudios realizaron un seguimiento a largo plazo de las muestras negativas, por lo que existe incertidumbre sobre su impacto en esta variable. Por todo ello, los resultados deben ser interpretados con cautela.

Tabla 8. MSUD: Sensibilidad y especificidad de los programas de cribado

Estudio	Población cribada (nº neonatos)	Marcador cribado	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Hassan 2016 (18)	25 276	Xle Val	≈ 100	-
Yunus 2016 (19)	29 859	Xle	66.67	-
DGNS Alemania 2016 (12)	783 873	NI	87.5	99.99
Lim 2014 (21)	177 267	Xle Val	≈100	99.99
Feuchbaum 2012 (22)	2 282 138	Xle Xle/Ala	90.5	-

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas:** Xle: Leu/Ile; Leu: leucina; Ile: isoleucina; Val: valina; Ala: alanina; NI: no informa.

Para el panel completo de enfermedades cribadas por los diferentes programas incluidos, el porcentaje de segunda muestra (rellamada) osciló entre el 1.5 % y el 0.13 % (12, 13, 15, 16, 19, 21, 23) aunque estos datos proceden únicamente de 7 estudios, y la tasa específica de rellamada para la MSUD fue del 0.025 % (dato procedente del programa piloto y del programa alemán) (12). Es decir, para un programa que criba 100 000 neonatos al año, supondría contactar con la familia de 25 RN para la obtención de una segunda muestra por resultado dudoso. Además, en el programa oficial de Portugal (13) se especifica que el 1.6 % de las rellamadas se debieron a la prematuridad y el 0.52 % a muestras inadecuadas. Para el conjunto de enfermedades cribadas en este programa, el porcentaje de rellamadas fue del 0.72 %, cuyos autores consideran dentro de los límites internacionalmente aceptables. El porcentaje de rellamadas por errores del metabolismo representó el 0.23 %, por fibrosis quística el 0.34 % y por hipotiroidismo congénito el 0.16 %.

En el SICN del SNS, uno de los indicadores específicos establecidos es el porcentaje de solicitud de nueva muestra por resultado dudoso o positivo (NSNMRD), que de forma obligatoria se debe recoger para cada enfermedad. En el marco del programa piloto y en base a las CC. AA. que aportaron los datos necesarios, el porcentaje de solicitud de segunda muestra para la MSUD fue del 0.071 %. De acuerdo con los objetivos de calidad consensuados, el nivel óptimo y aceptable establecido para este indicador y por enfermedad es ≤1 % y ≤2 %, respectivamente (5), por lo que se puede considerar aceptable este resultado.

Tabla 9. MSUD: Porcentaje de solicitud de nueva muestra

Estudio	Periodo	Población cribada (nº neonatos)	Rellamada (% casos)	Envio confirmación (nº casos)	Casos confirmados
Aragón	2017	10 489	5 (0.048 %)	0	0
Castilla-La Mancha	2016-2017	29 823	3 (0.010 %)	3	0
Cataluña	2016-2017	136 515	137 (0.100 %)	0	0
Madrid	2017	63 907	63 (0.099 %)	4	1
País Vasco	2017	17 387	3 (0.017 %)	0	0
Total piloto		***297 080***	***211 (0.071 %)***	***7***	***1***
DGNS Alemania (12)	2016	783 873	61 (0.008 %)	NI	7
TOTAL MSUD		***1 080 953***	***272 (0.025 %)***	***7***	***8***

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas:** NI: no informa.

5.2.3 Tasa de falsos positivos y valor predictivo positivo

Los falsos positivos (FP) son uno de principales riesgos y desventajas de un programa de cribado, ya que generan un periodo innecesario de estrés y ansiedad en los padres, la realización de pruebas de confirmación innecesarias con posibles efectos adversos asociados y, en el peor de los casos un tratamiento inapropiado.

En este trabajo, para poder realizar una comparación objetiva entre los estudios, se ha considerado FP a todo RN con prueba de cribado positiva en el que las pruebas adicionales (nueva muestra o pruebas diagnósticas) no confirman la enfermedad. Es decir, incluye los FP obtenidos sobre la primera muestra (FP1) y los procedentes del proceso de confirmación (FP2) (5). Se considera:

- Falso positivo sobre la primera muestra (FP1): aquel con resultado dudoso en la primera muestra (resultado superior al punto de corte) que en la segunda muestra solicitada obtiene un resultado dentro de los valores de referencia.
- Falso positivo en el proceso de confirmación diagnóstica (FP2): caso detectado positivo en el proceso de cribado que se envía a la Unidad de Seguimiento y en el que no se confirma el diagnóstico.
- Falso positivo del programa de cribado (FP): total de falsos positivos detectados en cualquiera de las etapas del programa de cribado, equivale a la suma de FP1 y FP2.
- Número de casos con resultado positivo en el proceso de cribado (N derivados): aquellos que desde el laboratorio se envían a las unidades clínicas de seguimiento para diagnóstico confirmatorio, tratamiento y seguimiento.

En la tabla 10 se puede observar el número absoluto y porcentaje de FP en los diferentes programas de cribado. Como se puede observar, los datos analizados proceden de un reducido número de estudios, ya que con frecuencia los programas o no aportan esta información o la proporcionan de forma agregada para todo el programa y no los desglosan por enfermedades, por lo que hay que interpretar los resultados con precaución. La literatura indica como fuentes potenciales de FP los incrementos de OHPro debidos a una hidroxiprolinemia benigna, las elevaciones de Leu procedentes de neonatos cetóticos o afectados por una galactosemia u otras enfermedades hepáticas en el periodo neonatal así como la nutrición parenteral (11). Sin embargo, ninguno de los programas incluidos especificó las causas de los FP, por lo que no se ha podido realizar un análisis en profundidad.

En base a los datos disponibles y para el conjunto de estudios y programas incluidos en esta revisión, el porcentaje específico de FP detectados en cualquiera de las etapas del programa fue del 0,010 %, es decir, aproximadamente 10 RN en un programa que criba 100 000 RN al año, encontrándose una tasa muy variable que osciló entre 0,0004 % y el 0,10 %, lo que redujo el valor predictivo positivo de la prueba (VPP). Para algunos autores (48) el porcentaje de FP de un programa de cribado no debería ser superior al 0,3 %, por lo que según este criterio el valor obtenido se podría considerar aceptable.

En el marco del estudio piloto y en base a los datos disponibles, el porcentaje de FP detectados en cualquiera de las etapas del programa fue del 0,079 %, de los cuales el 98.8 % fueron sobre la primera muestra (FP1). Es decir, en la prueba inicial de cribado 201 RN dieron positivo sobre la

primera muestra, de los cuales se derivaron a confirmación diagnóstica 7 y se confirmó 1 caso de enfermedad, lo que supone una tasa de FP en el proceso de confirmación (FP2) del 0,002 %. Actualmente, y para ambos indicadores no se ha establecido un nivel óptimo y aceptable ya que se definirán una vez consensuado los protocolos y algoritmos de cribado para cada enfermedad.

Madrid y Cataluña informan del mayor número de FP sobre la primera muestra, pero dado que no se dispone del algoritmo de cribado utilizado en una de ellas no es posible realizar una comparación. En Cataluña, este resultado podría deberse a que no realizan rellamadas, sino que, en base a un *score* de probabilidad, realizan una prueba de segundo nivel sobre la primera muestra, y si detectan presencia de Allo-Ile derivan el caso a confirmación. Sin embargo, en el País Vasco que tampoco realiza rellamadas y además no realiza una prueba de segundo nivel, se obtiene menor número de FP. Por otra parte, existe cierto grado de incertidumbre en los resultados informados por Galicia (se desconoce el número de FP1) y La Rioja (FP = 0), que de forma global infra estimarían el porcentaje global de FP del piloto, razones por las que no se han contabilizado en el cálculo y por lo que se deben considerar estos resultados con precaución.

Como el marcador patognómico de la MSUD es Allo-Ile, pero con la tecnología actual de MS/MS (sin derivatización) no es posible diferenciarlo de otros aminoácidos de cadena ramificada que presentan la misma relación masa/carga (Leu, Ile, Allo-Ile y OHPro), entre las medidas propuestas en la literatura para reducir la tasa de FP y mejorar el rendimiento de la prueba se incluyen la cuantificación ratios Xle con diferentes aminoácidos o la introducción de Allo-Ile como prueba de segundo nivel (49, 50). En el programa de cribado de *Bristish Columbia* (51) utilizan Allo-Ile como prueba de segundo nivel sobre la primera muestra. Tras un periodo de 5 años en el que criban 223 954 RN, detectan 3 casos de MSUD y obtienen 7 FP, siendo el VPP del 30 %. Según sus autores, si no incorporasen a su algoritmo de cribado la determinación de Allo-Ile como prueba de segundo nivel, el VPP obtenido sería del 0,57 %.

De forma general, se observa que los algoritmos de cribado que además de Xle y Val incluyen como biomarcadores primarios diferentes ratios, obtienen menor número de FP sobre la primera muestra, y que la determinación de la presencia de Allo-Ile como prueba de segundo nivel, reduce de forma importante el número de casos enviados a confirmación (FP2). En la misma línea, Hassan et al (23) indican que la introducción de diferentes cocientes entre los que se encontraba Leu/Phe, les permitió reducir la tasa global de FP.

Tabla 10. MSUD: Número absoluto y porcentaje de falsos positivos

Estudio	Población cribada	Marcador cribado	VP (n)	FP (n)		Derivados (n)	% FP	% FP2	% VPP
				FP1	FP2				
ESTUDIO PILOTO ESTATAL									
Aragón (2017)	10 489	Xle, Xle/Ala, Xle/Phe, Val/Phe	0	5	0	0	0.048	0	0
Castilla-La Mancha (2016-2017)	29 823	Leu+Iso, Val Leu/Ala, Leu/ Phe, Val/Phe	0	3	3	3	0.020	0.010	0
Cataluña (2016-2017)	136 515	Xle, Val Allo-Ile (2º nivel)	0	137	0	0	0.100	0	0
Madrid (2017)	63 907	Xle, Val, Xle/Ala, Xle/Phe,Val/Phe	1	53	1	4	0.083	0.002	1.8
País Vasco (2016-2017)	17 387	Leu, Val	0	3	0	0	0.017	0	0
Total MSUD piloto	***258 121***		***1***	***201***	***4***	***7[a]***	***0.079[b]***	***0.002***	***0.49***
PROGRAMAS DE CRIBADO									
NBS Ontario 2017 (14)	142 879	Xle	6	63[c]		17	0.044	0.012	8.7
NBS UK 2017 (11, 37)	1 868 513	Xle	11	7[d]		18	0.0004	-	61.1
DGNS Alemania 2016 (12)	783 873	NI	7	68[d]		75	0.009	-	9.3
Lim 2014 (21)	177 267	Xle, Val	2	6		8	0.003	0.0045	25
Total MSUD internacional	***2 972 532***		***26***	***144***		***118***	***0.0048***	***-***	***15.3***
Total MSUD	***3 230 653***		***27***	***349***		***125***	***0.0108***	***-***	***7.18***

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas:** Xle: Leu/Ile; Leu: leucina; Ile: isoleucina; Val: valina; Allo-Ile: aloisoleucina; NI: no informa; DA: datos agregados de todo el programa, no especifica por enfermedad; VP: verdadero positivo; FP: falso positivo; VPP: valor predictivo positivo.
[a]: de los 7 casos derivados a confirmación, 4 se corresponden con los FP2.
[b]: el 0,078% de los FP son sobre la primera muestra (FP1) y el 0,001% son FP sobre el proceso de confirmación (FP2).
[c]: incluye 46 FP1 y 17 FP2.
[d]: se asume que todos los FP se derivan a confirmación.

En la práctica clínica, además de la sensibilidad y especificidad se utilizan los valores predictivos positivo y negativo (VPP y VPN). Estos miden la eficacia real de la prueba y su validez analítica, e indican la probabilidad de padecer o no una enfermedad una vez conocido el resultado. Sin embargo, su valor depende de la prevalencia de la enfermedad, por lo que si ésta es baja como es el caso de la MSUD, el VPP tiende a ser bajo. Al haber mayor número de personas sanas se incrementa el número de FP.

De forma global y para todos los programas y estudios incluidos en esta revisión, el VPP obtenido fue próximo al 7.2 %, lo que indica que con una probabilidad del 7 % un resultado positivo indica enfermedad. Este resultado es superior al obtenido en la revisión sistemática previa que fue cercano al 2 %, observando entre los estudios una gran heterogeneidad con valores que oscilaban entre el 1.8 %-9 % y el 60 %, lo que reducía la confianza en dichos resultados.

A nivel estatal según los indicadores definidos en el SICN del SNS, se define el VPP de la prueba como el porcentaje de casos en los que se confirma el diagnóstico de la enfermedad por parte de las unidades clínicas respecto al total de casos con prueba de cribado positiva durante el proceso de cribado, es decir, incluye los FP obtenidos sobre la primera muestra y sobre la segunda (FP1 + FP2) (5). Según esta definición, el VPP obtenido en el estudio piloto fue inferior al 1 %. Sin embargo, si solo se consideran los FP del proceso de confirmación (FP2), el VPP aumentaría hasta el 20 %, más acorde con los resultados obtenidos en los programas de cribado internacionales que fueron próximos al 15 %. Al igual que los FP, está pendiente por establecer un nivel óptimo y aceptable, que se definirán una vez consensuado los protocolos y algoritmos de cribado (5).

5.2.4 Falsos negativos de la prueba

El número de falsos negativos (FN) es un importante indicador del rendimiento de un programa de cribado neonatal, pero para conocer la verdadera tasa de FN sería necesario realizar un seguimiento a largo plazo de todos los pacientes como mínimo hasta la adolescencia, disponer de un registro común de todos los casos detectados clínicamente y conocer la mortalidad infantil a largo plazo. Sin embargo, el seguimiento de los estudios y programas de cribado incluidos en esta revisión fue escaso. Dos programas eran experiencias piloto de corta duración: 10 meses (18) y 2.5 años (19) respectivamente, y otros 5 programas informaron de los resultados obtenidos en 1 año (11-15).

Teniendo en cuenta que los resultados son aproximados y para el conjunto de programas incluidos, en más de 9 700 000 RN se informaron de 4 FN, procedentes únicamente de 3 estudios (12, 19, 22).

El primer FN procedió del programa alemán de cribado (12), que confirmó un caso de enfermedad que no obtuvo un resultado positivo en la prueba inicial de cribado y fue diagnosticado a los 45 días de vida (los detalles sobre su diagnóstico no están disponibles). El segundo FN se registró en el estudio de Yunus et al (19), que describió un RN no identificado en el proceso de cribado que presentó síntomas en la infancia. Sus autores consideraron que el umbral de corte inicial para Xle > 300 µmol/L era demasiado elevado y por eso no se detectó en el cribado, por lo que posteriormente lo modifican y lo reducen a > 250 µmol/L. Los otros dos FN procedieron del mismo estudio (22), en el que diagnosticaron 2 formas variantes de la enfermedad no identificadas en la prueba de cribado. Sus autores indicaron que entre las posibles causas que justificarían estos resultados estaría la nutrición parental, sin embargo, ninguno de los neonatos recibía este tratamiento.

Cuatro programas indicaron que no registraron ningún FN (16, 18, 20, 21) y el resto de estudios no aportó ningún tipo de información al respecto. Hassan et al (18) y Lim et al (21) especifican que ninguno de los RN sanos que obtuvieron un resultado negativo en la prueba de cribado manifestaron síntomas de enfermedad. En el estudio de Scolamiero et al (20) la tasa total de FN fue del 0 % y en el estudio de Chong et al (16) se registró 1 FN para otra enfermedad (deficiencia de citrina). Hassan et al (18) realizan un seguimiento de 10 meses sobre una cohorte de pequeño tamaño, unos 25 000 RN aproximadamente, mientras que Lim et al (21) y Scolamiero et al (20) realizan un seguimiento de 7 años sobre más de 177 000 RN y 45 000 RN respectivamente.

A nivel nacional, ninguna CC. AA. participante en el estudio piloto aportó información sobre resultados falsos negativos. En base a una comunicación personal del laboratorio gallego de referencia se informa que, en Galicia desde la introducción del cribado de la MSUD en el año 2001, no se ha registrado ningún falso negativo.

En las tablas 11 y 12 se pueden observar las características y parámetros de validez analítica de los programas de cribado de la MSUD. Como se comentó anteriormente, para la estimación de la tasa de detección y prevalencia se han tenido en cuenta los intervalos de tiempo más amplios informados por las CCAA, mientras que el cálculo de los parámetros de validez analítica se ha considerado el periodo 2016-2017 correspondiente al estudio piloto.

Tabla 11. MSUD: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión

Estudio	Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	Marcador cribado y Puntos de corte (nº copias/µ/l	Población cribada (nº neonatos)	Nº de casos	Tasa de detección	Tasa de detección Por 100 000 RN
Aragón	España	2017	32-42 horas	Xle >239.5 Xle/Ala >1 Xle/Phe >4.2 Secundario: Val >237.8	10 489	0	-	-
La Rioja		2017	2º-4º día		2 657	0	-	-
Castilla-La Mancha		2016-2017	2º-3º día	Leu+Iso ≥241.34 Val ≥224.51 Leu/Ala ≥0.91 Leu/Phe ≥5.70 Val/Phe ≥4.68	29 823	0	-	-
Cataluña		2013-2018	2º-4º día	Xle >280 Val >323 2º nivel: Allo-Ile (plasma)	405 849	1	1:405 849	0.25
Galicia		2012-2017	3º-5º día	Xle >263 Val >251 Xle/Ala >1.07 Xle/Phe >4.52 Secundario: Val/Phe, Xle/Tir, Xle+Val/Phe+Tir Met/Xle 2º nivel: Allo-Ile (plasma), ácido 3OH-isovalérico (orina)	117 210	4	1:29 302	3.41
Madrid		2016-2017	2º día	Xle >240 Val >220 Xle/Ala >0.91 Xle/Phe >3.75 Val/Phe >3.41	130 980	1	1:130 980	0.76
País Vasco		2014-2017	2º-3º día	Leu >263 Val >211	74 909	0	-	-
Estudio piloto MSUD					***771 906***	***6***	***1:128 651***	***0.78***

Guo 2018 (15)	China (Jining)	2015	3º-10º día	Leu >300 Leu/Phe >5.46 Val >300	48 297	2	1:24 149	4.14
INS Portugal[a] 2018 (13)	Portugal	2008-2018	3º-6º día	Xleu >342 Val >350	1 249 175	14	1:89 227	1.12
Chong 2017 (16)	China	2013-2016	24 h-7º día	NI	30 448	0	-	-
Programa Ontario 2017 (14, 36)	Canadá	2017	24-48 horas	Xle	142 879	6	1:23 813	4.20
Programa UK 2017 (11, 37)	Reino Unido	2014-2017	5º-8º día	Xle ≥500 (inicial) ≥600 (duplicado)	1 868 513	11	1:169 865	0.59
Al-Jasmi 2016 (17)	Emiratos Árabes	2011-2014	48-72 horas	Leu >300	362 927	6	1:60 488	1.65
Hassan 2016 (18)	Egipto	2008	3º-7º día	Xle ≥305.5 (inicial); ≥290 (final) Val ≥321.2 (inicial); ≥270 (final)	25 276	1	1:25 276	3.96
Yunus 2016 (19)	Malasia	2006-2008	24 h-7º día	Xle >300 (inicial); >250 (final)	29 859	2	1;14 930	6.7
DGNS Alemania 2016 (12)	Alemania	2016	36-72 horas	NI	792 131	7	1:113 162	0.88
Scolamiero 2015 (20)	Italia (Campaña)	2007-2014	48-72 horas	Primario: Xle, Val Secundario: Xle/Phe, Xle/Ala, Val/Phe	45 466	0	-	-
Lim 2014 (21)	Singapur	2006-2010	24-72 horas	Xle >220 Val >200 Xle/Phe >3.8 Xle/Ala >1.2 Val/Phe >3.5	177 267	2	1:88 634	1.13
Feuchtbaum 2012 (22)	EUA (California)	2005-2010	12-72 horas	Xle ≥200 Xle/Ala ≥1.5	2 282 138	19	1:120 112	0.83

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas:** Xle: Allo-Ile + Ile + Leu + OHPro (hidroxiprolina); Leu: leucina; Allo-Ile: aloisoleucina; Ile: isoleucina; Val: valina; Phe: fenilalanina; Ala: alanina; RN: recién nacidos.
[a]: Umbrales de corte tomados de Vilarinho et al (38).

Tabla 12. MSUD: Características y validez analítica de los programas de cribado incluidos en la revisión

Estudio	Periodo Estudio	Edad de cribado	Marcador cribado Puntos de corte (copias/µl)	Población Cribada (nº neonatos)	VN (n)	VP (n)	FN (n)	FP (n) FP1/FP2	% FP	% S	% E	% VPP	% VPN
Aragón	2017	32-42 h	Xle >239.5 Xle/Ala >1 Xle/Phe >4.2 Secundario: Val >237.8	10 489	NI	0	NI	5/0	0.048	-	-	0	-
La Rioja	2017	2º-4º día		2 657	NI	0	NI	-	-	-	-	-	-
Castilla-La Mancha	2016-2017	2º-3º día	Leu+Iso ≥241.34 Val ≥224.51 Leu/Ala ≥0.91 Leu/Phe ≥5.70 Val/Phe ≥4.68	29 823	NI	0	NI	3/3	0.020	-	-	0	-
Cataluña	2016-2017	2º-4º día	Xle >280 Val >323 2º nivel: Allo-Ile (plasma)	136 515	NI	0	NI	137/0	0.10	-	-	0	-
Galicia	2016	3º-5º día	Xle >263 Val >251 Xle/Ala >1.07 Xle/Phe >4.52 Secundario: Val/Phe, Xle/Tir, Xle+Val/Phe+Tir Met/Xle 2º nivel: Allo-Ile (plasma), ácido 3OH-isovalérico (orina)	19 025	NI	1	NI	-	-	-	-	-	-
Madrid	2017	2º día	Xle >240 Val >220 Xle/Ala >0.91 Xle/Phe >3.75 Val/Phe >3.41	63 907	NI	1	NI	53/1	0.084	-	-	1.8	-
País Vasco	2016-2017	2º-3º día	Leu >263 Val >211	17 387	NI	0	NI	3/0	0.017	-	-	0	-

Guo 2018 (15)	2015	3º-10º día	Leu >300 Leu/Phe >5.46 Val >300	48 297	NI	2	NI	DA	-	-	-	-	-
INS Portugal 2018 (13)	2018	3º-6º día	Xleu >342 Val >350	86 827	NI	0	0	NI	-	-	-	-	-
Chong 2017 (16)	2013-2016	24 h-7º día	NI	30 448	NI	0	0	DA	-	-	-	-	-
Programa Ontario 2017 (14, 36)	2017	24-48 h	Xle	142 879	NI	6	NI	63	0.044	-	-	8.7	-
Programa UK 2017 (11, 37)	2014-2017	5º - 8º día	Xle ≥500 (iniciaal) ≥500 (duplic)	1 868 513	NI	11	NI	7	0.0004	-	-	61.1	-
Al-Jasmi 2016 (17)	2011-2014	48 - 72 h	Leu >300	362 927	NI	6	NI	NI	-	-	-	-	-
Hassan 2016 (18)	2008	3º-7º día	Xle ≥305.5 (inicial) ≥290 (final) Val ≥321.2 (inicial) ≥270 (final)	25 276	NI	1	0	DA	-	100	-	-	-
Yunus 2016 (19)	2006-2008	24 h - 7º día	Xle >300 (inicial) >250 (final)	29 859	NI	2	1	DA	-	66.67	-	-	-
DGNS Alemania 2016 (12)	2016	36-72 h	NI	783 873	783 797	7	1	68	0.009	87.5	99.99	9.3	99.99
Scolamiero 2015 (20)	2007-2014	48-72 h	Primario: Xle, Val Secundario: Xle/Phe, Xle/Ala, Val/Phe	45 466	NI	0	0	DA	DA	-	-	-	-
Lim 2014 (21)	2006 - 2014	24 - 72 h	Xle >220; Val >200 Xle/Phe >3.8 Xle/Ala >1.2 Val/Phe >3.5	177 267	177 259	2	0	6	0.003	100	99.99	25	100
Feutchbaum 2012 (22)	2005-2010	12-72 h	Xle ≥200 Xle/Ala ≥1.5	2 282 138	NI	19	2	-	-	90.5	-	-	-

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas:** Xle: Allo-Ile + Ile + Leu + OHPro (hidroxiprolina); Leu: leucina; Allo-Ile: aloisoleucina; Ile: isoleucina; Val: valina; Phe: fenilalanina; Ala: alanina NI: no informa; DA: datos agregados de todo el programa, no desglosa los resultados FP para cada enfermedad; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos; FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

5.2.5 Beneficios del cribado de MSUD

Se considera beneficio a la prevención de la mortalidad y morbilidad en los RN con diagnóstico confirmado que precisan tratamiento, que no hayan sido diagnosticados anteriormente, y que durante el seguimiento permanecen asintomáticos y muestran un desarrollo normal sin secuelas irreversibles. Por otra parte, el objetivo último de un programa de cribado neonatal es instaurar el tratamiento de los casos detectados (VP) de la forma más precoz posible y antes de que se manifiesten los síntomas de la enfermedad para evitar o minimizar los daños en el RN.

Para poder estimar el porcentaje de pacientes potencialmente beneficiados por el cribado es necesario conocer el número de RN en los que el tratamiento precoz en fase de latencia evitó la aparición de secuelas irreversibles o la mortalidad. De los 82 casos de MSUD diagnosticados entre todos los programas de cribado incluidos, se dispone de información del estado clínico en el momento del diagnóstico de 5 RN, procedentes todos ellos del programa piloto español. Tres fueron asintomáticos al diagnóstico (2 Galicia y 1 Madrid) y 2 debutaron antes del cribado (2 Galicia), en los que el diagnóstico precoz y la rápida instauración del tratamiento permitió un desarrollo normal y un buen estado de salud, estando todos los casos clínicamente controlados.

- *Prevención de la mortalidad*

Sin tratamiento, los RN que presentan la forma clásica de la enfermedad presentan una elevada mortalidad en las primeras semanas o meses de vida (1).

La evidencia sobre el impacto del cribado en la mortalidad fue muy limitada y procedió principalmente del programa gallego de cribado. Para el periodo 2000-2017, se diagnosticaron en Galicia 9 casos de MSUD que incluyeron 5 casos asintomáticos al diagnóstico y 4 que presentaron clínica antes de obtener el resultado de la prueba. Los 5 casos detectados por cribado (MS/MS) fueron asintomáticos (3 fenotipos clásicos y 2 intermedios), presentaron buena evolución y se mantuvieron clínicamente controlados. Entre los que debutaron antes del cribado, 3 presentaron fenotipo clásico que con tratamiento se controlaron clínicamente y uno fue éxitus (fenotipo indeterminado). En dos RN la clínica fue severa y tuvieron que ser ingresados a los 5 y 7 días de vida, falleciendo uno a los 4 días del ingreso (9 días de vida).

Por otra parte, en el estudio Al Jasmi et al (17) se indica de forma global para todo el panel de enfermedades, que el 8 % de los RN debutaron antes de obtener los resultados del cribado y en el 4 % no se realizó la prueba al nacer. Para el caso concreto de la MSUD, se diagnosticaron seis casos. En cuatro de ellos la prueba de cribado se realizó al nacer, y en los otros dos el diagnóstico se realizó a los 10 y 21 días de vida, ya que la familia no autorizó la realización de la prueba. De estos últimos, uno debutó a los 11 días de vida, se diagnosticó a los 21 días y falleció en poco tiempo, y el otro sobrevivió tras someterse a un trasplante hepático.

- *Pronóstico*

El pronóstico de la enfermedad depende de diversos factores, relacionados principalmente con el fenotipo clínico. La forma clásica de la enfermedad es la más grave, donde los síntomas y signos aparecen en los primeros días de vida, y sin tratamiento, pueden evolucionar al coma y la muerte en pocos días (1). A largo plazo parece depender del tiempo de exposición a altas concentraciones de BCAA en sangre, especialmente de Leu por ser la más neurotóxica. Además, se sugiere la existencia de una relación inversa entre los niveles plasmáticos de Leu y el nivel intelectual del paciente, así como una relación inversa entre el cociente intelectual alcanzado en la infancia y la edad al diagnóstico. Pero para conocer el verdadero impacto del cribado es necesario realizar un estrecho seguimiento a largo plazo de todos los casos identificados por lo menos hasta la infancia (1).

En el programa de cribado de *New South Wales* (Australia), se realizó un seguimiento durante 14 años, en el que registraron 2 falsos negativos para la MSUD debidos a un fenotipo intermedio. Fueron diagnosticados a los 24 y 27 meses de vida y tras el diagnóstico, ambos presentaron una deficiencia intelectual (52).

- *Periodo de latencia e inicio del tratamiento*

La edad del RN a la que se realiza el diagnóstico y se inicia el tratamiento, así como conocer los casos diagnosticados clínicamente, antes de disponer del resultado del cribado, son algunos de los indicadores de calidad establecidos que debe cumplir un programa de cribado neonatal (5, 7).

De forma general y en base a los datos analizados en esta revisión, se indica que el tratamiento de los casos de MSUD detectados mediante cribado se inicia entre los 8 y 19 días de vida.

En la siguiente tabla 13 se presentan los intervalos de tiempo (en días) entre la fecha de nacimiento y la comunicación del resultado sobre la primera (ITR1) y segunda (ITRF) muestra válida, el intervalo de tiempo entre la comunicación del resultado y la derivación a la unidad de seguimiento (ITRUS), así como la edad a la que se inicia el tratamiento.

Tabla 13. MSUD: Edad en días de vida a la que se inicia el tratamiento

Estudio	Indicadores generales del programa			Indicador especifico
	Nacim-Resul 1ª (ITR1, P95/P99)	Nacim-Resul 2ª (ITRF, P95/P99)	Resul-Seguim (ITRUS, P95/P99)	Inicio tratamiento
Aragón 2017	11-14[b]	23-23	0	
Castilla-La Mancha 2016-2017	10-13[b]	37-70	15-15[b]	-
Cataluña 2017	12-17	41-43	0	-
Galicia 2016	19-35	NI	0	8
La Rioja 2017	13-14	NI	0	-
Madrid 2016-2017	8.5-9[b]	NI	0	13
País Vasco 2017	8-10	13-13	0	-
Nueva Zelanda (10)	6		2	10 críticos 28 no críticos
NBS UK (11)	8			9
INS Portugal (13)	9.3-10.1			9-11
Al-Jasmi (17)	2.5 ± 1.4	NI	3.2 ± 1.8	19 ± 1 5
Lim (21)	NI			8,7

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas:** NI: no informa. P_{95}: percentil 95; P_{99}: percentil 99; ITR1: Intervalo tiempo en días entre el nacimiento y comunicación del resultado sobre primera muestra; ITRF: Intervalo tiempo en días entre el nacimiento y comunicación resultado cuando se solicita segunda muestra; ITRUS; intervalo tiempo en días entre comunicación del resultado y envío a la unidad de seguimiento.
[a]: se indica la edad a la que iniciaron tratamiento los casos identificados en el estudio piloto (2016-2017).
[b]: media.

En base a la información proporcionada sobre el estudio piloto, se indica que el resultado obtenido sobre la primera muestra válida se

comunica entre los 8 y los 19 días de vida (P95), y si es necesario solicitar una segunda muestra éste se puede retrasar a 13 o 41 días en algunas CC. AA. (P95). En todas ellas el mismo día que el laboratorio comunica el resultado el RN se deriva a la unidad de seguimiento. Según los objetivos de calidad consensuados, el nivel óptimo (P99) y aceptable (P95) para ITR1 debe ser anterior a los 10 días de vida del neonato, y en caso de solicitar una segunda muestra (ITRF), la edad de obtención del resultado debe ser anterior a los 20 días de vida, por lo que solo el País Vasco cumplió el nivel óptimo de ambos objetivos (ITR1, ITRF en 2017), mientras que Madrid y Castilla La Mancha solo en el nivel óptimo de ITR1 (en 2017) (5). En el anexo 3 se recoge información más detallada sobre los indicadores de calidad del programa.

En el marco del "estudio piloto" se diagnosticaron dos casos de MSUD asintomáticos al diagnóstico, uno procedente de Galicia (fenotipo clásico) y otro de Madrid. El intervalo de tiempo entre la fecha de nacimiento y la confirmación del resultado fueron 8 días (sobre 1ª muestra en Galicia y sobre 2ª en Madrid), el tratamiento se inició a los 8 y 13 días de vida respectivamente, y ambos presentaron buen pronóstico estando clínicamente controlados. A nivel internacional, los programas mostraron resultados concordantes, con inicio de tratamiento a los 9-10 días en Reino Unido, Portugal, Nueva Zelanda y Singapur y retrasándolo hasta los 19 días en los Emiratos Árabes. Además, en el programa gallego de cribado, entre 2002 y 2016, cuatro RN debutaron antes del cribado, presentando dos de ellos clínica severa. Los neonatos ingresaron a los 5 y 7 días de vida, falleciendo el primero a los pocos días (edad 9 días de vida). El otro inició tratamiento a los 9 días y su estado se controló clínicamente.

6 Acidemia isovalérica

Número Orphanet: ORPHA 33	**CIE-10:** E71.1
Sinónimos: Deficiencia de ácido isovalérico CoA deshidrogenasa	**OMIM:** 243500
Prevalencia: 1-9 / 100 000	**UMLS:** C0268575
Herencia: Autosómico recesivo	**MESH:** C538167
Edad de inicio: Neonatal / infancia	**GARD:** 465
	MedDRA: -

La acidemia isovalérica (IVA) es un error congénito del metabolismo de los aminoácidos que pertenece a la categoría de acidemias orgánicas. Se caracteriza por un defecto de la enzima mitocondrial isovaleril-CoA deshidrogenasa (IVD) que cataboliza el tercer paso de la degradación de la leucina (Leu), de isovaleril-CoA a 3-metilcrotonil-CoA. En consecuencia, cuando se ingieren alimentos que contienen Leu, se produce la acumulación en plasma, orina y tejidos de los derivados de la isovaleril-CoA como el ácido isovalérico, los ácidos 3 y 4-hidroxiisovalérico y, especialmente isovalerilglicina (IVG) e isovalerilcarnitina (C5). La acumulación del ácido isovalérico, que produce un característico olor a "pies sudados" o "queso" y del resto de derivados, originan daños en el cerebro y sistema nervioso como rechazo a la alimentación, vómitos, deshidratación, letargo y convulsiones, que sin tratamiento evoluciona al coma y la muerte.

La IVA es una enfermedad genética que se transmite de forma autosómica recesiva. El gen implicado en la codificación del enzima es *IVD* que se localiza en el cromosoma 15 (15q15.1) y del que se conocen más de 70 mutaciones. Una de las más recurrentes es la c.932C>T secuenciada en casi la mitad de los pacientes y que se asocia con un fenotipo potencialmente asintomático. Recientemente, un estudio multicéntrico retrospectivo realizado en España sobre una cohorte de 16 pacientes, ha identificado 9 nuevas mutaciones, de las cuales dos se asocian con un fenotipo probablemente benigno (p.Ser367Pro y p.Ala314Gly) (53, 54).

La prevalencia de la enfermedad es variable y se estima que oscila entre 1 caso por cada 62 500 RN en Alemania y 1 por cada 200 000-250 000 RN en Ontario, Australia o EUA (31, 55-59).

La presentación clínica de la enfermedad es variable, de forma aguda a crónica intermitente, pudiendo debutar en cualquier momento entre la primera semana de vida y la adolescencia (tabla 14). La forma aguda neonatal es la más frecuente y grave. Los síntomas suelen comenzar en la

primera semana de vida cursando con letargia, rechazo a la alimentación, hiperamonemia, encefalopatía y un característico "olor a pies", como se comentó anteriormente. Progresivamente aparecen vómitos y convulsiones, que sin tratamiento pueden evolucionar al coma y la muerte. Entre los supervivientes, la repetición de las crisis metabólicas puede producir daños cerebrales, generando a largo plazo dificultades en el aprendizaje o deficiencias intelectuales. En la forma intermitente, los síntomas aparecen tras el primer año de vida, con retraso del desarrollo y episodios recurrentes de cetoacidosis provocados por períodos de estrés catabólico como el ayuno prolongado, infecciones o enfermedades intercurrentes. Los episodios de cetoacidosis suelen ocurrir con mayor frecuencia en la infancia, disminuyendo su frecuencia con la edad y presentando buen estado de salud entre episodios. Además, se conoce un fenotipo medio o benigno (asintomático), en el que los pacientes permanecen asintomáticos sin tratamiento, existe una acumulación menos pronunciada del ácido isovalérico y derivados, no se observan crisis metabólicas y se asocia con ciertas mutaciones "sin sentido" como la c.932C>T (31, 55-58, 60-62).

Tabla 14. Clasificación clínica de la IVA

Fenotipo	Gen	Clínica		Metabolitos, Bioquímica
		Inicio	Síntomas	
Neonatal (agudo)	*IVD*	Neonatal (1os días-semana vida)	"Olor a pies" Acidosis metabólica grave Rechazo alimentos Vómitos Hipotermia, deshidratación Hiperamonemia Hiperlactatemia Letargia, convulsiones, coma	Plasma: ↑ Isovalerilcarnitina ↓ Carnitina ↑ Amonio Orina: ↑ Isovalerilglicina ↑ Ácidos 3 y 4- hidroxiisovalerico
Intermitente (crónico)		Infancia (1er año)	↓ "Olor pies" Descompensaciones metabólicas intermitentes Retraso desarrollo Retraso mental Acidosis Crisis metabólicas (por ayuno prolongado, infecciones, ↑ ingesta proteínas)	
Benigno (asintomático)		Variable (neonatal-infancia)	Ausencia crisis metabólicas	Acumulación menos pronunciada de ácido isovalérico y derivados

Fuente: adaptado de GHR, E-IMD, GARD, AECOM (31, 57, 58, 61).

Los principales objetivos del tratamiento consisten en la prevención de las descompensaciones metabólicas y la acumulación de metabolitos tóxicos, así como en reducir la formación de dichos metabolitos procedentes del catabolismo de la leucina. El tratamiento de la fase aguda consiste en: 1) reducir el aporte proteico para disminuir la producción de metabolitos tóxicos, mediante restricciones dietéticas y/o fórmulas especiales libres de leucina y enriquecidos con micronutrientes, 2) revertir el catabolismo para favorecer el anabolismo, aumentando el aporte energético con suero glucosado un 20-30 % por encima de las necesidades habituales y 3) iniciar tratamiento detoxificador con la administración de glicina y carnitina para favorecer la eliminación de isovaleril-CoA, y en caso de hiperamonemia administración de N-carbamilglutamato y/o técnicas de diálisis para los casos más graves. En el momento de estabilidad clínica, el tratamiento crónico se centra en la prevención de las descompensaciones metabólicas provocadas por infecciones, enfermedades intercurrentes o situaciones de estrés catabólico, que será individualizado en función de la edad del paciente, la tolerancia a las proteínas, el estado nutricional y el número de crisis (31, 55, 56, 58, 62).

6.1 Cribado neonatal

En el cribado por MS/MS de la IVA el marcador primario es la isovaleril/2-metilbutiril carnitina (C5), que está elevada debido al aumento de isovalerilcarnitina. También es habitual utilizar como marcadores secundarios diferentes ratios basados en C5 como C5/C8 (octanoilcarnitina, C8), C5/C4 (butirilcarnitina, C4), C5/C3 (propionilcarnitina, C3), C5/C2 (acetilcarnitina, C2) y C5/C0 (carnitina libre, C0) en la muestra de sangre seca en papel.

Sin embargo, la tecnología de MS/MS (sin derivatización) no permite diferenciar los isómeros isovalerilcarnitina, 2-metilbutirilcarnitina (marcador de la aciduria 2-metilbutírica, 2MBCD), pivaloilcarnitina (derivado del ácido piválico que está presente en antibióticos y cremas para el cuidado del pezón) o valerilcarnitina (producto exógeno), por lo que es necesario realizar un diagnóstico diferencial, especialmente de la 2MBCD, de la presencia de pivoilcarnitina y de otras situaciones en las que se producen estos componentes como la acidemia glutárica tipo II (GA-II) o la encefalopatía etilmalónica (EMA) (55, 58, 63).

Para mejorar el rendimiento de la prueba se han desarrollado pruebas de segundo nivel, como el análisis de ácidos orgánicos en orina (3 y

4-OH-isovalérico, isovalerilglicina o 2-metil-butirilclicina) o la diferenciación plasmática de los isómeros de C5. La presencia en orina de isovalerilglicina es patognómica de la enfermedad y siempre está presente independientemente del estado metabólico del paciente (31, 51, 64-66).

En las tablas 15 y 16 se resumen las principales características de los protocolos de cribado, en términos de edad a la toma de muestra y umbrales de detección utilizados en los estudios incluidos en esta revisión.

Al igual que en la MSUD, se observó cierta heterogeneidad con respecto al momento de la toma de muestra (ver apartado 5.1). Ocho programas la realizaron entre las primeras 24-72 horas de vida (12, 14, 17, 20, 21), destacando el programa de California (22) que lo adelantó a las primeras 12 horas y dos programas asiáticos (16, 19) que lo ampliaron hasta el 7º día de vida. Tres programas iniciaron la toma de muestra en el tercer día de vida (13, 15, 18) y Reino Unido la pospuso al quinto día (11).

En el marco del programa piloto español, la toma de muestra se realizó en las primeras 24-72 horas de vida en 4 CC. AA., ampliándola hasta el cuarto día de vida La Rioja y Cataluña. En Galicia se recomienda realizar la toma de muestra en el tercer día de vida, tras 48 horas de iniciar la alimentación proteica, llegando a alcanzar el quinto día de vida (anexo 3).

Tabla 15. IVA: Edad de cribado y puntos de corte mediante MS/MS utilizados en los programas a nivel internacional

Programas de cribado				
Estudio	**Período**	**País**	**Edad del cribado**	**Punto de corte (µmol/L)**
Guo 2018 (15, 24)	2015	Jining (China)	3º-10º día	C5 >0.43 C5/C2 >0.04
INS Portugal[a] 2018 (13)	2018	Portugal (INS)	3º-6º día	Primario: C5 >1 Secundario: isovalerilcarnitina, 2-metilbutitilcarnitina, pivaloilcarnitina
Chong 2017 (16)	2013-2016	Hong Kong (China)	24 horas-7º día	C5 >0.48
NBS Ontario 2017 (14, 36)	2017	Ontario (Canadá)	24-48 horas	C5
NBS UK 2017 (11, 37)	2016-2017	Reino Unido (NHS)	5º-8º día	C5 ≥1.6 (inicial) C5 ≥2.0 (duplicado)
Al-Jasmi 2016 (17)	2011-2014	Emiratos Árabes	48-72 horas	C5 ≥0.7
Hassan 2016 (18, 23)	2008	Cairo (Egipto)	3º-7º día	C5 ≥0.7 (inicialmente >0.88)
Yunus 2016 (19)	2006-2008	Malasia	24 horas-7º día	C5 >0.45
DGNS Alemania 2016 (12)	2016	Alemania (DGNS)	36-72 horas	NI
Scolamiero 2015 (20)	2007-2014	Campaña (Italia)	48-72 horas	C5 ≥0.43 C5/C3 ≥0.37 C5/C4 ≥1.96
Lim 2014 (21)	2006-2010 (piloto) 2010-2014 (definitivo)	Singapur	24-72 horas	C5 >0.5 C5/C3 >0.4 C5/C0 >0.003
Feuchtbaum 2012 (22)	2005-2010	California (EUA)	12-72 horas	NI

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas:** NI: no informa; C0: carnitina libre; C2: acetilcarnitina; C3: propionilcarnitina; C4: butirilcarnitina; C5: isovaleril/2-metilbutiril-carnitina; NHS: *National Health Service*; DGNS: *German Society for Neonatal Screening*; INS: Instituto Nacional de Saúde.
[a]: umbrales de corte tomados de Vilarinho et al (38). En 2016 incorpora los marcadores secundarios.

Tabla 16. IVA: Edad de cribado y puntos de corte mediante MS/MS utilizados en el programa piloto estatal

Estudio piloto estatal				
Estudio	**Período**	**Edad cribado[a] (horas)**	**Punto de corte (µmol / L)**	
			Primario	**Secundario**
Aragón	2016-2017	32-42-54	C5 >0.93	C5/C0 >0.06 C5/C2 >0.05 C5/C3 >0.63
La Rioja		48-96-168		
Castilla-La Mancha[b]		48-72-120	C5 ≥0.53 C5/C0 ≥0.025 C5/C2 ≥0.04 C5/C3 ≥0.50 C5/C8 ≥16	
Cataluña[c]		50-90-126	C5 >0.9	
			2º nivel: C5 (sangre) Ácido 3-OH-isovalérico (orina) IVG (orina) 2-metilbutirilglicina (orina)	
Galicia		72-131-224	C5 >0.83 C5/C0 >0.03	C5/C3 C5/C2
			2º nivel: Ácido 3-OH-isovalérico (orina) IVG (orina) C5 (sangre)	
Madrid[d]		50-51-63	C5 >0.45	C5/C0 C5/C2 C5/C3
País Vasco		48-66-138	C5 >0.79	C5/C0 >0.44 C5/C3 >0.94 (duplicado)

Fuente: elaboración propia en base a los datos proporcionados por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. **Abreviaturas:** NI: no informa; C0: carnitina libre; C2: acetilcarnitina; C3: propionilcarnitina; C5: isovaleril/2-metilbutiril-carnitina; IVG: isovalerilglicina.

[a]: se indica el intervalo de tiempo (medio) entre fecha de nacimiento y toma de muestra (percentiles 50, 95 y 99).

[b]: puntos de corte tomados del programa de detección precoz de enfermedades congénitas endocrinas y metabólicas de Castilla-La Mancha (39);

[c]: en 2017 Cataluña aumenta el umbral de corte para la C5, pasando de >0.6 en 2013 a >0.9 en 2017;

[d]: biomarcadores y umbrales de corte utilizados desdes 2011 (comunicación personal).

Para la realizació≠n del cribado, a excepción de dos estudios que no aportaron información al respecto (12, 22), todos los estudios y programas incluidos utilizaron como metabolito principal C5, con umbrales de corte que oscilaron principalmente entre 0.43 y 0.7 µmol/L, excepto dos (13, 37) que lo aumentaron a 1.0 y 1.6 µmol/L. Además, un estudio redujo el umbral de corte para la C5 durante la realización del mismo (18). Por otra parte, tres estudios (15, 20, 21) incluyeron como marcadores secundarios ratios basadas

en C5 aunque con cierta heterogeneidad entre ellos, y solo Portugal incluyó el análisis de la isovalerilcarnitina, 2-metilbutirilcarnitina y pivaloilcarnitina como marcadores de segundo nivel (13).

A nivel de las CC. AA. participantes en el estudio piloto se observó una situación similar. Todas utilizaron como biomarcador primario C5, con umbrales de corte que oscilaron entre 0.53 y 0.93 µmol/L y otras cuatro incluyeron diferentes ratios como marcadores secundarios. Las únicas CC. AA. que incorporaron una prueba de segundo nivel fueron Cataluña y Galicia, que realizaron el análisis de la C5 en una segunda muestra de sangre y presencia de ácidos orgánicos en orina (3-OH-isovalérico, isovalerilglicina o 2-metil-butirilglicina).

Con respecto a los algoritmos de cribado también se observaron ciertas diferencias, tanto en los programas de cribado internacionales como entre las CC. AA. Dichos algoritmos son los mismos que los descritos para la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, comentados anteriormente en el apartado 5.1.

A nivel internacional, existe cierta variabilidad en la inclusión de la IVA en los respectivos paneles dse cribado. En EUA el cribado de la IVA se realiza de forma universal en todo su territorio (40) y en Canadá se analiza en 14 de sus 15 provincias (41). Doce países de Asia Pacífico, entre los que se encuentran Australia, Nueva Zelanda, Japón, China, Filipinas, Taiwán o Singapur también lo realizan (42, 43). A nivel europeo, está incluida en los programas de 20 países (42, 45, 67), entre los que se incluyen Alemania, Austria, Bélgica, Suecia, Portugal, Italia, Holanda o Reino Unido (desde 2015) (44, 45).

Como en el caso de la MSUD, a nivel nacional el cribado de la IVA se realiza en 10 CC. AA.: Andalucía, Aragón, Castilla La Mancha, Cataluña, Extremadura, Galicia, Madrid, Región de Murcia, País Vasco y La Rioja, así como en las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla (46).

6.2 Evaluación de los programas de cribado de IVA

6.2.1 Tasa de detección de la enfermedad

En la tabla 17 se recoge la tasa de detección de la IVA al nacimiento, teniendo en cuenta los resultados de los diferentes estudios y programas de cribado incluidos en esta revisión, y se expresa como el número de neonatos a los

que es preciso realizar la prueba para detectar un caso de enfermedad. Al igual que en el caso de la MSUD, para realizar una estimación más precisa se han tenido en cuenta los resultados de los programas oficiales de Italia (8) y Austria (9) y en el caso del estudio piloto español, se han considerado los intervalos de tiempo más amplios aportados por las CC. AA. por incluir mayor población.

Para el conjunto de estudios, la tasa estimada de detección de la enfermedad fue de 1:126 021 nacimientos (0.79 / 100 000 RN), acorde a la literatura y similar a la estimada en el informe previo que fue de 0.88 / 100 000 RN (1). La incidencia en Europa fue inferior a la mundial, aunque con grandes variaciones entre los estudios que oscilaron entre 0.30 / 100 000 RN (9) y 1.51 / 100 000 RN (12). Esta disparidad también se observó en Asia y Oriente Medio, donde las incidencias totales fueron 1:142 936 y 1:129 401, obteniendo América del Norte una incidencia 1.6 veces superior a la mundial.

El 54 % de los casos detectados fueron de procedencia europea y el 39 % norteamericana. Además, se detectaron 233 sospechas que no pudieron ser confirmados (11, 14, 15, 17, 19) por pérdida de seguimiento, revocación del consentimiento o ausencia de muestra para la realización de las pruebas. Estos resultados son aproximados y deben ser interpretados con precaución.

En base a los datos del estudio piloto, en los últimos 7 años (2012-2018) se han detectado en España 6 casos de IVA procedentes de tres CC. AA., con una tasa de detección similar a la mundial, de 0.77 casos por cada 100 000 RN. De los tres casos detectados en el País Vasco, 2 se diagnosticaron en el año 2014 y uno en 2016. El caso procedente de Galicia se identificó en 2013, y se desconoce el año de diagnóstico de los casos identificados en Cataluña. Destaca la elevada tasa del País Vasco, probablemente debida a la detección del mayor número de casos en una población pequeña.

En lo que se refiere a España y en base a los datos publicados por AECNE, durante el periodo 2001-2016 en el que se analizaron más de 2 280 000 RN, se detectaron por MS/MS 21 casos de IVA, mostrando una tasa de detección de 1:95 223 (1.05 / 100 000 RN) (47).

Tabla 17. IVA: Número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento

Estudio	Lugar	Periodo Estudio	Población cribada	Nº de casos	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN
EUROPA						
Aragón	España	2017	10 489	0	-	-
Castilla-La Mancha		2016-2017	29 823	0	-	-
Cataluña		2013-2018	405 849	2	1:202 925	0.49
Galicia[a]		2012-2017	117 210	1	1:117 210	0.85
La Rioja		2016-2017	5 372	0	-	-
Madrid		2016-2017	130 980	0	-	-
Pais Vasco		2014-2017	74 909	3	1:24 970	4.0
Total Piloto			***774 632***	***6***	***1:129 105***	***0.77***
NBS Austria (9)	Austria	2013-2016	334 774	1	1:344 774	0.30
NBS Italia[b] (8)	Italia	2006-2018	2 089 469	13	1:160 728	0.62
NBS UK (11)	Reino Unido	2014-2017	1 868 513	8[c]	1:233 564	0.43
DGNS Alemania (12)	Alemania	2016	792 131	12	1:66 011	1.51
INS Portugal (13)	Portugal	2008-2018	1 249 175	5	1:249 835	0.40
Total IVA Europa			**6 334 032**	**39**	**1:162 411**	**0.61**
Total IVA Europa + Piloto			**7 108 649**	**45**	**1:157 971**	**0.63**
AMÉRICA DEL NORTE						
NBS Ontario (14)	Canadá	2017	142 879	10[d]	1:14 288	7.0
Feuchtbaum (22)	California	2005-2010	2 282 138	21	1:108 673	0.92
Total IVA América			**2 425 017**	**31**	**1:78 226**	**1.28**
ORIENTE MEDIO						
Al-Jasmi (17)	Emiratos Árabes	2011-2014	362 927	1	1:362 927	0.28
Hassan (18)	Cairo	2008	25 276	2	1:12 638	7.91
Total IVA Oriente Medio			**388 203**	**3**	**1:129 401**	**0.77**
ASIA						
Guo (15)	Jining	2015	48 297	0	-	-
Chong (16)	Hong Kong	2013-2016	30 448	0	-	-
Yunus (19)	Malasia	2006-2008	29 859	1	1:29 859	3.35
Lim (21)	Singapur	2006-2014	177 267	1	1:177 267	0.56
Total Asia			**285 871**	**2**	**1:142 936**	**0.70**
TOTAL IVA MUNDIAL			**10 207 740**	**81**	**1:126 021**	**0.79**

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas:** RN: recién nacidos.
[a]: aunque se disponen de datos desde el 2001, solo se han incluido los pertenecientes al periodo 2012-2017 ya que los detectados en el periodo 2001-2011 fueron incluidos en el informe previo.
[b]: incluye la población de Scolamiero et al (20) que se centra en la región de Campaña y fue cribada entre 2007 y 2014 (45 466 RN; VP=0);
[c]: 3 RN con fenotipo neonatal y 5 RN con fenotipo intermedio;
[d]: incluye 5 RN con fenotipo neonatal agudo y 5 con fenotipo intermedio.

Con respecto al fenotipo de los casos identificados la información proporcionada por los estudios fue muy limitada. En Ontario se identificaron 5 formas clásicas neonatales y 5 variantes o formas medias (14), en Reino Unido (11) tres formas neonatales y cinco formas medias y en los Emiratos Árabes (17) se identificó un caso de enfermedad portador de una mutación clínicamente significativa, por lo que asumimos que se trata de un fenotipo neonatal agudo (sintomático). Este RN se diagnosticó al nacer en base a la historia familiar y presentó buen pronóstico. Finalmente, en Malasia (19) identifican un caso de IVA en el periodo neonatal e indican que en la infancia diagnostican dos RN afectados por otras metabolopatías (MSUD y Tirosinemia) no identificadas en la prueba de cribado, por lo que se descarta el fenotipo crónico-intermitente, pero se desconoce si se trata de un fenotipo asintomático o no.

En el contexto español, no se dispone de información sobre el fenotipo de los casos diagnosticados. En cuanto al estado clínico en el momento del diagnóstico, ninguno debutó antes del cribado, es decir, fueron asintomáticos al diagnóstico y con tratamiento presentaron buen pronóstico.

6.2.2 Sensibilidad y especificidad de la prueba

En la tabla 18 se resumen los valores de sensibilidad y especificidad de los estudios que aportaron los datos necesarios para su cálculo (7/13). Como se puede observar, la sensibilidad obtuvo valores próximos al 100 % (12, 13, 18-22) ya que ninguno registró FN y la especificidad (procedente por dos estudios) fue próxima al 100 % (12, 21).

Hay que tener en cuenta que los resultados proceden de un reducido número de estudios, que representan únicamente el 34.4 % de la población total de RN cribados y que, en la mayoría de los estudios y programas, incluidas las CC. AA. participantes en el estudio piloto, no se pudo realizar su cálculo por no informar de los FN de la prueba. En términos de especificidad, los datos proceden de dos estudios no superaron el año de seguimiento (12, 13). Por todo ello se considera que la evidencia existente es insuficiente por lo que estos resultados deben ser interpretados con precaución.

Tabla 18. IVA: Sensibilidad y especificidad de los programas de cribado

Estudio	Población cribada (nº neonatos)	Marcador cribado	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
INS Portugal 2018 (13)	86 827	Primario: C5 >1 Secundario: isovalerilcarnitian, 2-metilbutitilcarnitina, pivaloilcarnitina	100	-
Hassan 2016 (18)	25 276	C5 >0.7	100	-
Yunus 2016 (19)	29 859	C5 >0.45	100	-
DGNS Alemania 2016 (12)	783 873	NI	100	99,99
Scolamiero 2015 (20)	45 466	C5 ≥0.43 C5/C3 ≥0.37 C5/C4 ≥1.96	100	-
Lim 2014 (21)	177 267	C5 >0.5 C5/C3 >0.4 C5/C0 >0.003	100	99,99
Feutchbaum 2012 (22)	2 282 138	NI	100	-

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas:** C0: carnitina libre; C3: propionilcarnitina; C4: butirilcarnitina; C5: isovaleril/2-metilbutiril-carnitina; IVG: isovalerilglicina. NI: no informa.

En cuanto a las rellamadas, el porcentaje específico para la IVA fue del 0.023 %, procedente de los datos aportados por el estudio piloto español y por el programa alemán de cribado (12). Esto implica que, para un programa que cribe 100 000 neonatos al año, supondría contactar nuevamente con 23 RN para la obtención de una segunda muestra de sangre por obtener un resultado dudoso o positivo. En el caso concreto del estudio piloto español supuso el contacto con 171 RN (dato procedente de 5 CC. AA.). Según los objetivos de calidad establecidos para el Programa Poblacional de Cribado Neonatal del SNS, el nivel óptimo (P95) y aceptable (P99) de solicitud de segunda muestra debe ser ≤1 % y ≤2 % respectivamente, por lo que globalmente se cumpliría este indicador, pero individualmente La Rioja superaría el nivel aceptable (2.4 %).

Existe un convenio de colaboración por el cual las muestras de La Rioja son analizadas por el laboratorio de Aragón que, además, es uno de las pocos que incluyen en su algoritmo de cribado marcadores secundarios, al igual que el País Vasco. Sin embargo, ambas CC. AA. presentaron las mayores tasas de rellamadas, muy por encima de la obtenida en el País Vasco. Estas diferencias podrían estar influidas por la escasa población cribada y por los diferentes umbrales de corte utilizados en los marcadores secundarios.

Tabla 19. IVA: Porcentaje de solicitud de nueva muestra

Estudio	Periodo	Población cribada (nº neonatos)	Rellamada (% casos)	Envio confirmación (nº casos)	Casos confirmados
Aragón	2017	10 489	34 (0.32 %)	1	0
Castilla-La Mancha	2016-2017	29 823	1 (0.003 %)	2	0
La Rioja	2017	2 657	64 (2.4 %)	2	0
Madrid	2017	63 907	64 (0.10 %)	2	0
País Vasco	2016-2017	35 950	8 (0.022 %)	1	1
Total piloto		***142 826***	***171 (0.12 %)***	***8***	***1***
DGNS Alemania (12)	2016	783 873	46 (0.006 %)	NI	12
TOTAL		***926 699***	***217 (0.023 %)***	***8***	***13***

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas:** NI: no informa.

6.2.3 Tasa de falsos positivos y valor predictivo positivo

En la tabla 20 se muestra el número absoluto y porcentaje de FP de los diferentes programas de cribado. Como se puede observar, los datos analizados proceden del estudio piloto y de un reducido número de programas ya que con frecuencia proporcionan esta información de forma agregada.

En base a los datos disponibles, el porcentaje global de FP detectados en cualquiera de las etapas del programa fue del 0.018 %, es decir, unos 18 RN en un programa que analiza 100 000 RN al año, y existiendo grandes variaciones entre los estudios que oscilaron entre el 0.0008 % y el 2.4 %, lo que aumenta la imprecisión del VPP de la prueba.

Las diferencias observadas en los algoritmos y protocolos de cribado podrían justificar estas diferencias, aunque los estudios mostraron resultados contradictorios. La literatura indica que al utilizar como biomarcadores secundarios diferentes ratios basadas en C5 se mejora la eficacia diagnóstica y sin embargo, el programa de cribado de Reino Unido (11), utilizando solo la cuantificación de C5 obtuvo la menor tasa de FP, muy inferior a la obtenida por los programas que sí incluyeron estos cocientes. El umbral de corte para la C5 de este programa fue el más elevado de todos los estudios y, además, establecieron dos umbrales, uno para la muestra inicial y otro

aún más elevado para los duplicados. Por otra parte, los programas que cuantificaron los mismos biomarcadores primarios y secundarios tampoco obtuvieron resultados homogéneos como muestran los programas de Lim et al (21) y País Vasco, o los programas de Ontario y Reino Unido (11, 36). Ninguno de los estudios incluidos en esta revisión justificó las causas de los FP obtenidos.

Tal y como se comentó anteriormente, una de las limitaciones del procedimiento analítico del MS/MS sin derivatización es que no puede diferenciar los isómeros isovaleril carnitina, 2-metilbutiril carnitina, pivaloilcarnitina y valerilcarnitina, por lo que enfermedades como la acidemia glutárica tipo II, la deficiencia 2-metilbutiril-CoA deshidrogenasa o la exposición a cremas para el cuidado del pezón o antibióticos que contengan ácido piválico pueden dar positivo en la prueba y originar FP (55, 65, 68, 69).

En el programa de cribado de Reino Unido se detectó un caso de MCAD que se consideró FP para la IVA (11), y en el programa de Chong et al (16) hubo una elevación de C5 altamente sugestiva de IVA que finalmente se confirmó como deficiencia de 2-MGB. Un estudio realizado en España sobre más de 400 000 RN cribados entre 2011 y 2017, detectó 18 elevaciones de C5 relacionados con la administración de cefditoreno pivoxilo (CFP) al final de la gestación (70). Seis de los casos se enviaron a la unidad de seguimiento y fueron confirmados como FP por pivaloílcarnitina. En los 12 restantes, al conocerse el tratamiento de la madre con CFP antes del parto, realizaron un seguimiento solicitando nuevas muestras y confirmaron la normalización del resultado una vez finalizada la exposición del neonato al medicamento. El tiempo necesario para que la concentración de C5 se normalizase fue de unas 3 semanas. En Bélgica (69), observaron un importante incremento de la tasa de FP en 18 meses que asociaron a la utilización de cremas para el cuidado del pezón que contenían *neopentanoate* (derivado pivalato).

Para reducir el número de FP, se recomienda realizar el análisis de ácidos orgánicos en orina como prueba de segundo nivel, especialmente de la IVG por ser patognómica. Sin embargo, ninguno de los programas de cribado internacionales utilizó una prueba de segundo nivel, por lo que no ha sido posible analizar el impacto de esta prueba.

En el contexto del estudio piloto, el porcentaje de FP fue del 0.120 %, de los cuales el 96 % fueron sobre la primera muestra (FP1). Globalmente 165 RN fueron positivos sobre la primera muestra, de los cuales 7 repitieron el positivo en la segunda y se enviaron a la unidad de seguimiento, confirmándose finalmente 2 casos. Esto supone una tasa de FP2

del 0.005 %. Al igual que en el contexto internacional, utilizando los mismos biomarcadores primarios y secundarios se observaron grandes diferencias entre CC. AA. Por otra parte, tampoco se dispone de información de las CC. AA. que utilizaron una prueba de segundo nivel (Cataluña y Galicia), por lo que tampoco se ha podido realizar un análisis en profundidad.

Actualmente, está pendiente por establecer en el SICN el nivel óptimo y aceptable de FP1 y FP2, que serán definidos una vez consensuados los protocolos y algoritmos de cribado. Sin embargo, según el criterio de Rinaldo et al (48) que considera que el porcentaje de FP no debería superar el 0.3 %, estos resultados podrían considerarse aceptables.

Tabla 20. IVA: Número absoluto y porcentaje de falsos positivos

Estudio	Población cribada	Marcador cribado	VP (n)	FP (n)		Derivados (n)	% FP	% FP2	% VPP
				FP1	FP2				
Estudio piloto estatal									
Aragón (2017)	10 489	C5 >0.93 C5/C0 >0.06 C5/C2 >0.05 C5/C3 >0.63	0	33	1	1	0.324	0.010	0
Castilla-La Mancha (2016-2017)	29 823	C5 ≥0.53 C5/C0 ≥0.025 C5/C2 ≥0.04 C5/C3 ≥0.50 C5/C8 ≥16	0	1	2	2	0.010	0.007	0
La Rioja (2017)	2 657	C5 >0.93 C5/C0 >0.06 C5/C2 >0.05 C5/C3 >0.63	0	62	2	2	2.409	0.075	0
Madrid (2017)	63 907	C5 >0.45 C5/C0 C5/C2 C5/C3	0	62	2	2	0.10	0.003	0
País Vasco (2016-2017)	35 950	C5 >0.79 C5/C0 >0.44 C5/C3 >0.94	1	7	0	1	0.019	0	12.5
Total IVA piloto	***142 826***		***1***	***165***	***7***	***8***	***0.120***	***0.005***	***0.58***
Programas de cribado									
Chong 2017 (16)	30 448	C5 >0.48	0	1		1	0.003	-	0
NBS Ontario 2017 (14)	142 879	C5	10[a]	307		45	0.215	0.024	3.15 c+v 1.6 *c*
NBS UK 2017 (11, 37)	1 868 513	C5 ≥1.6 C5 ≥2.0 (dupl)	8[b]	15[c]		23	0.0008	-	34.78 c+v 16.6 *c*
DGNS Alemania 2016 (12)	783 873	NI	12	34[c]		46	0.004	-	26.09
Lim 2014 (21)	177 267	C5 >0.5 C5/C3 >0.4 C5/C0 >0.003	1	12		13	0.007	-	7.69
Total IVA internacional	***3 002 980***		***31** (clás+var)* ***21** (clásica)*	***369***		***128***	***0.012***	-	***7.8** (clás+var)* ***5.4** (clásica)*
TOTAL IVA	***3 145 806***		***32** (clás+var)* ***22** (clásica)*	***541***		***136***	***0.018***	-	***5.6** (clás+var)* ***3.9** (clásica)*

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas**: C0: carnitina libre; C3: propionilcarnitina; C4: butirilcarnitina; C5: isovaleril/2-metilbutiril-carnitina; NI: no informa; clás (c): forma clásica o neonatal; *clás+var* (c+v): incluye IVA clásica y variante o media; VP: verdaderos positivos; FP: falsos positivos; VPP: valor predictivo positivo.
[a]: incluye 5 formas clásicas y 5 medias. / [b]: incluye 3 formas clásicas y 5 medias. / [c]: se asume que todos los FP se derivan a confirmación.

De forma global y en base al conjunto de datos disponibles, se diagnosticaron un total de 32 casos de IVA entre los que se incluyen 22 formas clásicas (neonatales agudas) y 10 formas intermedias, asumiendo el escenario en el que los casos detectados en los programas de cribado que no especifican el fenotipo son formas neonatales clásicas. A la hora de estimar el VPP de la prueba, si se tienen en cuenta todos los casos diagnosticados (formas clásicas y variantes) el VPP sería del 5.6 % pero, si solo se consideran las formas clásicas neonatales el VPP se reduciría al 4 %. Si asumimos que los casos detectados en los que no se especificó el fenotipo son formas leves o intermedias, el VPP obtenido al considerar solo las formas clásicas estaría próximo al 1.5 %. Aun así, estos resultados son superiores a los obtenidos en la revisión previa, en la que no superó el 1 % (1). Igualmente, se observó una gran heterogeneidad entre los estudios influidos por los FP, y con valores que oscilaron entre el 3 % (14) y el 35 % (11) para el conjunto de formas clásicas y variantes, que se reducen al 1.6 % y 16 % al excluir las formas variantes. Por otra parte, para el periodo 2013-2018 Cataluña informa que derivó a la unidad de referencia 5 RN por sospecha de IVA de los que finalmente confirma 2 casos de enfermedad, siendo el VPP del 40 %.

En el contexto del estudio piloto y siguiendo la definición de este indicador recogida en el SICN, el VPP obtenido fue muy bajo y no alcanzó el 1 % (se desconoce el fenotipo del caso detectado). Sin embargo, si solo se tienen en cuenta los FP del proceso de confirmación (FP2), el VPP aumentaría hasta el 12.5 %, más acorde a los resultados de los programas internacionales que conjuntamente alcanzarían el 19 % al incluir las formas clásicas y variantes, y el 14 % si solo se consideran las formas clásicas (neonatales agudas). Al igual que en el caso de los FP, está pendiente de establecer el nivel óptimo y aceptable, que serán definidos una vez consensuados los protocolos y algoritmos de cribado.

6.2.4 Falsos negativos de la prueba

La información disponible fue limitada y procedió de 8 programas (12, 13, 16, 19-23). En tres de ellos se realizó un seguimiento igual o superior a 5 años (20-22) y en los 5 restantes osciló entre 1 y 4 años (12, 13, 16, 18, 19). En ninguno de ellos se registraron FN. El resto de programas de cribado (11, 13-15, 17), incluido el estudio piloto no aportaron información al respecto.

En las tablas 21 y 22 se resumen las características y parámetros de validez analítica de los programas de cribado de la IVA incluidos en esta revisión. Como se comentó anteriormente, para la estimación de la tasa de detección y prevalencia se han tenido en cuenta los intervalos de tiempo más amplios informados por las CC. AA, mientras que el cálculo de los parámetros de validez analítica se ha considerado el periodo 2016-2017 correspondiente al estudio piloto.

Tabla 21. IVA: Características de los programas de cribado incluidos en la revisión

Estudio	Lugar	Periodo estudio	Edad de cribado	Marcador cribado Puntos de corte (nº copias/µ/l	Población cribada (nº neonatos)	Nº de casos	Tasa de detección	Tasa de detección Por 100 000 RN
Aragón	España	2017	32-42 horas	C5 >0.93	10 489	0	-	-
La Rioja		2016-2017	2º-4º día	Secundario: C5/C0 >0.06 C5/C2 >0.05 C5/C3 >0.63	5 372	0	-	-
Castilla-La Mancha		2016-2017	2º-3º día	C5 ≥0.53 C5/C0 ≥0.025 C5/C2 ≥0.04 C5/C3 ≥0.50 C5/C8 ≥16	29 823	0	-	-
Cataluña		2013-2018	2º-4º día	C5 >0.9 2º nivel: C5 (sangre) IVG, 3-OH-isovalérico, 2-metilbutirilglicina (orina)	405 849	2	1:202 925	0.49
Galicia		2012-2017	3º-5º día	C5 >0.83 C5/C0 >0.03 Secundario: C5/C3, C5/C2 2º nivel: C5 (sangre) IVG, 3-OH-isovalérico (orina)	117 210	1	1:117 210	0.85
Madrid		2016-2017	2º día	C5 >0.45 Secundario: C5/C0 C5/C2 C5/C3	130 980	0	-	-
País Vasco		2014-2017	2º-3º día	C5 >0.79 Secundario: C5/C0 >0.44 C5/C3 >0.94	74 909	3	1:24 970	4.0
Estudio piloto IVA					*774 632*	*6*	*1:129 105*	*0.77*

Guo 2018 (15)	China (Jining)	2015	3º-10º día	C5 >0.43 C5/C2 >0.04	48 297	0	-	-
INS Programa Portugal[a] 2018 (13)	Portugal	2008-2018	3º-6º día	Primario: C5 >1 Secundario: isovalerilcarnitian, 2-metilbutitilcarnitina, pivaloilcarnitina	1 249 175	5	1:249 835	0.40
Chong 2017 (16)	China	2013-2016	24 h-7º día	C5 >0.48	30 448	0	-	-
Programa Ontario 2017 (14, 36)	Canada	2017	24-48 horas	C5	142 879	10[b]	1:14 288	6.7
Programa UK 2017 (11, 37)	Reino Unido	2014-2017	5º-8º día	C5 ≥1.6 (inicial) C5 ≥2.0 (duplicado)	1 868 513	8[c]	1:233 564	0.43
Al-Jasmi 2016 (17)	Emiratos Arabes	2011-2014	48-72 horas	C5 ≥0.7	362 927	1	1:362 927	0.28
Hassan 2016 (18)	Egipto	2008	3º-7º día	C5 ≥0.7	25 276	2	1:12 638	7.91
Yunus 2016 (19)	Malasia	2006-2008	24 h-7º día	C5 >0.45	29 859	1	1:29 859	3.35
DGNS Alemania 2016 (12)	Alemania	2016	36-72 horas	NI	792 131	12	1:66 011	1.51
Scolamiero 2015 (20)	Italia (Campaña)	2007-2014	48-72 horas	C5 ≥0.43 C5/C3 ≥0.37 C5/C4 ≥1.96	45 466	1	1:45 466	2.19
Lim 2014 (21)	Singapur	2006-2010	24-72 horas	C5 >0.5 C5/C3 >0.4 C5/C0 > 0.003	177 267	1	1:177 267	0.56
Feuchtbaum 2012 (22)	EUA (California)	2005-2010	12-72 horas	NI	2 282 138	21	1:108 673	0.92

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas:** C0: carnitina libre; C3: propionilcarnitina; C4: butirilcarnitina; C5: isovaleril/2-metilbutiril-carnitina; IVG: isovalerilglicina; NI: no informa; RN: recién nacidos.
[a]: umbrales de corte tomados de Vilarinho et al (38); [b]: incluye 5 formas clásicas y 5 fenotipos medios; [c]: incluye 3 formas clásicas y 5 fenotipos medios.

Tabla 22. IVA: Características y validez analítica de los programas de cribado incluidos en la revisión

Estudio	Periodo Estudio	Edad de cribado	Marcador cribado Puntos de corte (copias/µl)	Población cribada (nº neonatos)	VN (n)	VP (n)	FN (n)	FP (n) FP1/FP2	% FP	% S	% E	% VPP	% VPN
Aragón	2017	32-42 h	C5 >0.93 Secundario: C5/C0 >0.06 C5/C2 >0.05 C5/C3 >0.63	10 489	NI	0	NI	33/1	0.324	-	-	0	-
La Rioja	2017	2º-4º día		2 657	NI	0	NI	62/2	2.409	-	-	0	-
Castilla-La Mancha	2016-2017	2º-3º día	C5 ≥0.53 C5/C0 ≥0.025 C5/C2 ≥0.04 C5/C3 ≥0.50 C5/C8 ≥16	29 823	NI	0	NI	1/2	0.010	-	-	0	-
Cataluña	2016-2017	2º-4º día	C5 >0.9 2º nivel: C5 (sangre) IVG, 3-OH-isovalérico, 2-metilbutirilglicina (orina)	136 515	NI	DA	NI	NI	-	-	-	-	-
Galicia	2016-2017	3º-5º día	C5 >0.83 C5/C0 >0.03 Secundario: C5/C3, C5/C2 2º nivel: C5 (sangre) IVG, 3-OH-isovalérico (orina)	37 730	NI	0	NI	NI	-	-	-	-	-
Madrid	2017	2º día	C5 >0.45 Secundario: C5/C0; C5/C2; C5/C3	63 907	NI	0	NI	62/2	0.10	-	-	0	-
País Vasco	2016-2017	2º-3º día	C5 >0.79 Secundario: C5/C0 >0.44 C5/C3 >0.94	35 950	NI	1	NI	7/0	0.019	-	-	12.5	-
Guo 2018 (15)	2015	3º-10º día	C5 >0.43 C5/C2 >0.04	48 297	NI	0	NI	1	0.003	-	-	0	-

Estudio	Periodo Estudio	Edad de cribado	Marcador cribado Puntos de corte (copias/µl)	Población cribada (nº neonatos)	VN (n)	VP (n)	FN (n)	FP (n) FP1/FP2	% FP	% S	% E	% VPP	% VPN
INS Portugal 2018 (13)	2018	3º-6º día	Primario: C5 >1 Secundario: isovalerilcarnitian, 2-metilbutitilcarnitina, pivaloilcarnitina	86 827	NI	1	0	NI	-	100	-	-	-
Chong 2017 (16)	2013-2016	24 h-7º día	C5 >0.48	30 448	NI	0	0	DA[a]	-	-	-	-	-
Programa Ontario 2017 (14, 36)	2017	24-48 h	C5	142 879	NI	10[b]	NI	307	0.215	-	-	1.6[b]	-
Programa UK 2017 (11, 37)	2014-2017	5º-8º día	C5 ≥1.6 (inicial) C5 ≥2.0 (duplicado)	1 868 513	NI	8[c]	NI	15[c]	0.0008	-	-	16.6[c]	-
Al-Jasmi 2016 (17)	2011-2014	48-72 h	C5 ≥0.7	362 927	NI	1	NI	NI	-	-	-	-	-
Hassan 2016 (18)	2008	3º-7º día	C5 ≥0.7	25 276	NI	2	0	DA	-	100	-	-	-
Yunus 2016 (19)	2006-2008	24 h-7º día	C5 >0.45	29 859	NI	1	0	DA	-	100	-	-	-
DGNS Alemania 2016 (12)	2016	36-72 h	NI	783 873	783 827	12	0	34	0.004	100	99.99	26.08	100
Scolamiero 2015 (20)	2007-2014	48-72 h	C5 ≥0.43 C5/C3 ≥0.37 C5/C4 ≥1.96	45 466	NI	1	0	DA	-	100	-	-	-
Lim 2014 (21)	2006-2014	24-72 h	C5 >0.5 C5/C3 >0.4 C5/C0 > 0.003	177 267	177 254	1	0	12	0.007	100	99.99	7.69	100
Feutchbaum 2012 (22)	2005-2010	12-72 h	NI	2 282 138	NI	21	0	-	-	100	-	-	-

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas:** C0: carnitina libre; C3: propionilcarnitina; C4: butirilcarnitina; C5: isovaleril/2-metilbutiril-carnitina; IVG: isovalerilglicina; NI: no informa; DA: datos agregados de todo el programa, no desglosa los resultados FP para cada enfermedad; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos; FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.
[a]: informa de un caso con elevación de C5 en la primera y segunda muestra que finalmente se confirma como deficiencia de 2-MGB; [b]: incluye 5 formas clásicas y 5 fenotipos medios, en el cálculo del VPP solo se han considerado las formas clásicas; [c]: entre los VP se incluyen 3 formas clásicas y 5 medias, y entre los FP se incluye el diagnóstico de 1 enfermedad relacionada.
En el cálculo del VPP solo se han considerado las formas clásicas.

6.2.5 Beneficios del cribado de IVA

Para poder estimar el porcentaje de pacientes potencialmente beneficiados por el cribado, es necesario conocer el número de RN en los que el tratamiento precoz en fase de latencia evitó la aparición de secuelas irreversibles o la mortalidad. De los 81 casos de IVA diagnosticados entre todos los programas de cribado incluidos en esta revisión, se especifica que 9 RN fueron asintomáticos al diagnóstico y no se registró ningún fallecimiento (información procedente del estudio piloto español y de 4 programas de cribado) (17-20).

Es necesario mencionar que los máximos beneficiados por el cribado serían los RN con fenotipo neonatal grave, en los cuales la mortalidad asociada es elevada (55, 56) y que el beneficio sobre los portadores de fenotipos medios y/o asintomáticos sería más cuestionable. Entre los 81 casos de IVA diagnosticados se incluyeron 10 formas medias (11, 36) que podrían ser objeto de un posible sobrediagnóstico y/o sobretratamiento. Se sugiere, que el espectro fenotípico detectado por cribado incluye mayor número de casos benignos que no van a desarrollar clínica (55), por lo que a priori no se beneficiarían del cribado. En un estudio multicéntrico español (53) que incluyó una cohorte de 16 pacientes con IVA diagnosticados por cribado neonatal (n=8) o por clínica (n=8), identificó 7 fenotipos medio/asintomático y 1 neonatal agudo entre los pacientes sometidos a cribado, y entre los pacientes diagnosticados a través de la clínica, 3 fenotipos neonatales agudos, 4 crónico intermitentes y 1 medio/asintomático. Todos los casos detectados por cribado fueron asintomáticos al diagnóstico realizado a una edad media de 16 días, y entre los identificados por clínica se registró un fallecimiento dos días después del diagnóstico realizado a los 6 días de vida.

Existe cierta controversia sobre los beneficios del cribado ya que algunos autores (55) consideran la existencia de beneficios aparentes a favor del cribado y apoyan su inclusión en los programas de cribado, mientras que otros (53, 71) no encuentran diferencias significativas en los resultados clínicos de los pacientes diagnosticados por cribado neonatal o selectivo (RN alto riesgo).

De forma global, ninguno de los casos identificados por cribado debutó antes de la obtención del resultado de la prueba, todos estuvieron clínicamente controlados y no se registraron secuelas importantes ni fallecimientos. Existe incertidumbre sobre el beneficio real obtenido y se sospecha de un posible sobrediagnóstico debido a la detección de las formas medias/asintomáticas de la enfermedad. Dada la falta de información sobre

el fenotipo concreto de los casos identificados no es posible establecer conclusiones claras al respecto.

- *Prevención de la mortalidad*

La literatura indica que sin tratamiento, la mortalidad en el periodo neonatal es elevada y puede oscilar entre el 30 % y el 50 % (65, 72), y que la frecuencia de las descompensaciones metabólicas es mayor en el periodo neonatal y suele disminuir con la edad (53, 55, 56, 72). En una revisión realizada sobre 155 pacientes con IVA se indica que, durante la primera crisis grave de descompensación metabólica, la mortalidad en los neonatos fue un 30 % superior a la de los pacientes diagnosticados en la infancia a través de la clínica (33 % vs 3 %). De media, los RN debutaron a los 6.8 días de vida y los que fallecen durante la primera crisis debutaron a los 4.8 días. En una cohorte histórica de 21 pacientes diagnosticados a través de la clínica entre 1976 y 1999, fallece un caso a los 13 días de vida. El 57 % de los casos se diagnosticaron en las 5 primeras semanas de vida y el 38 % a partir del primer año, entre 1.6 y 6.5 años de vida (72). Sin embargo, investigaciones más recientes contradicen estos resultados y no encuentran diferencias significativas en la mortalidad entre los casos diagnosticados por cribado neonatal o por cribado selectivo (53, 71).

El informe previo de evaluación realizado por esta agencia en 2012 (1) concluía que no existía evidencia de que el cribado neonatal disminuyera la mortalidad temprana en los pacientes con las formas agudas de la enfermedad y la nueva evidencia localizada, aunque no aclara las incertidumbres existentes, parece apuntar en la misma dirección.

- *Pronóstico*

Para conocer el verdadero impacto del cribado es necesario realizar un estrecho seguimiento a largo plazo de todos los casos identificados hasta la infancia. La literatura sugiere que el pronóstico de la enfermedad depende de diversos factores como el fenotipo, la actividad enzimática residual o la gravedad y frecuencia de las descompensaciones metabólicas (31), aunque existe cierta controversia sobre este último. Hay investigaciones que no encuentran una asociación significativa entre el número de crisis metabólicas y el estado cognitivo y demuestran la existencia de una relación inversa entre la edad al diagnóstico y la evolución neurocognitiva (cociente intelectual y habilidades de aprendizaje) (71, 72). Sugieren que la acumulación crónica

y persistente de C5 es neurológicamente más dañina que la aguda y podría ser el factor pronóstico determinante de la extensión del daño neurológico.

En una revisión realizada sobre 108 pacientes con IVA, 46 diagnosticados en periodo neonatal y 62 en la infancia, se indica que el 85 % de los RN presentaron un estado cognitivo normal frente al 45 % de los diagnosticados en la infancia, y en otra cohorte de 21 pacientes con IVA diagnosticados a través de la clínica entre 1976 y 1999, se obtuvieron resultados concordantes tras un seguimiento de 10 meses. El 82 % de los pacientes diagnosticados en el periodo neonatal presentaron habilidades cognitivas normales frente al 44 % de los diagnosticados en la infancia (72).

Por el contrario, estudios más recientes y con seguimiento a largo plazo contradicen estos resultados. Datos procedentes del Registro Europeo de Enfermedades Metabólicas (E-IMD) de pacientes con IVA diagnosticados entre 2011 y 2015, que compara el impacto del cribado neonatal (n = 35) frente al cribado selectivo (n = 30), indica que con el cribado neonatal existe una tendencia a presentar un desarrollo cognitivo normal comparado con el cribado selectivo, pero cuando se eliminan del análisis los pacientes con los fenotipos medios esta tendencia desaparece (71). En el estudio multicéntrico español comentado anteriormente (53), los pacientes diagnosticados por cribado presentaron de media un cociente intelectual ligeramente superior, aunque no significativo, al de los pacientes diagnosticados por clínica (92.6 ± 8.9 vs 87.4 ± 2.9). Sin embargo, todos los pacientes, tanto los diagnosticados por cribado como por clínica presentaron una función cognitiva, cociente intelectual y grado de desarrollo dentro del intervalo de la normalidad, tras someterse a un seguimiento medio de 9 años.

- *Periodo de latencia e inicio del tratamiento*

Uno de los objetivos de calidad del Programa de Cribado Neonatal del SNS es garantizar que los casos detectados positivos estén en tratamiento antes de que se manifieste clínicamente la enfermedad para evitar o minimizar los daños en el RN, estableciendo para cada enfermedad incluida en el programa intervalos de tiempo concretos para el inicio del tratamiento.

Se indica que el inicio precoz del tratamiento en las primeras semanas de vida, disminuye la frecuencia de las crisis metabólicas y se asocia con mejores resultados clínicos, aunque el riesgo de descompensaciones metabólicas persiste toda la vida, y que el tratamiento en fase asintomática y en edades tempranas se relaciona con mejores resultados neurocognitivos (55, 72). Sin embargo, estudios recientes no parecen encontrar diferencias

entre los pacientes diagnosticados de forma asintomática en periodo neonatal y los diagnosticados posteriormente en la infancia mediante clínica (53, 71).

En la siguiente tabla 23 se presentan los intervalos de tiempo entre la fecha de nacimiento y la comunicación del resultado sobre muestra válida (1ª y 2ª), el intervalo de tiempo entre la comunicación del resultado y la derivación a la unidad de seguimiento y, la edad a la que se inicia el tratamiento.

Tabla 23. IVA: Edad en días de vida a la que se inicia el tratamiento

Estudio	Indicadores generales del programa			Indicador especifico
	Nacim-Resul 1ª (ITR1, P95/P99)	Nacim-Resul 2ª (ITRF, P95/P99)	Resul-Seguim (ITRUS, P95/P99)	Inicio tratamiento[a]
Aragón 2017	11-14	21-24	0	-
Castilla-La Mancha 2016-2017	13.5-17[b]	37-70	8-8.5[b]	-
Galicia 2016	19-35	NI	0	-
La Rioja 2016-2017	8.5-9[b]	NI	0	-
Madrid 2016-2017	8.5-9[b]	NI	0	-
País Vasco 2016-2017	8-10[b]	12-12[b]	0	8
NBS UK (11)	-			9
INS Portugal (13)	10.1			10-12
Al-Jasmi (17)	2.5 ± 1.4	NI	2.3 ± 1.8	19 ± 15
Lim (21)	-			8.7

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas:** NI: no informa. P_{99}: percentil 99; ITR1: Intervalo tiempo en días entre el nacimiento y comunicación del resultado sobre primera muestra; ITRF: Intervalo tiempo en días entre el nacimiento y comunicación resultado cuando se solicita segunda muestra; ITRUS; intervalo tiempo en días entre comunicación del resultado y envio a la unidad de seguimiento.
[a]: se indica la edad a la que iniciaron tratamiento los casos identificados en el piloto (2016-2017). [b]: media.

En España según la información proporcionada por las CC. AA., el primer resultado válido sobre la primera muestra (ITR1, P99) se obtiene entre los 9 y 14 días de vida, alcanzando Galicia los 35 días, y en caso de

solicitar una segunda muestra oscila entre los 24 y los 70 días de vida (ITRF, P99). Generalmente, el mismo día de la detección el laboratorio comunica el resultado a la unidad clínica de seguimiento para instaurar el tratamiento (anexo 3).

Según los objetivos de calidad del Programa de Cribado Neonatal del SNS, la edad de detección del RN, definida como el intervalo de tiempo entre la fecha de nacimiento y la comunicación del resultado, debe ser anterior a los 10 días de vida del neonato cuando se realiza sobre la 1ª muestra, por presentar resultados muy alterados (P95 y P99), o anterior a los 20 cuando presenta resultados dudosos y se solicita 2ª muestra (P95 y P99). En el contexto del estudio piloto, solo tres CC. AA. (La Rioja, Madrid y País Vasco) comunicaron el resultado sobre la primera muestra válida antes de los 10 días de vida del neonato y en caso de solicitar una segunda muestra, solo el País Vasco lo realizó antes de los 20 días.

Con respecto a la edad de inicio del tratamiento, se observó cierta homogeneidad entre las CC. AA., oscilando entre los 8 y los 13 días de vida. El único RN detectado dentro del marco temporal del estudio piloto (2016-2017) procedió del País Vasco, se diagnosticó a los 6 días de vida e inició tratamiento dos días después, es decir, a los 8 días de vida. Fue necesario solicitar segunda muestra, asintomático al diagnóstico y estuvo clínicamente controlado. Fuera del estudio piloto, se identificaron en España otros tres casos de IVA, dos procedentes del programa del País Vasco (2014) y uno del programa gallego (2013). El primer caso procedente del País Vasco se detectó a los 4 días de vida e inició tratamiento a los 9 y el segundo se detectó a los 6 días de vida e inició tratamiento a los 10. El RN procedente del programa gallego se detectó a los 10 días de vida e inició tratamiento a los 13 días. Todos fueron asintomáticos al diagnóstico y estuvieron clínicamente controlados y solo en los casos procedentes del País Vasco se solicitaron segundas muestras por resultado dudoso. Además, hay que indicar que entre 2013 y 2018 se diagnosticaron en Cataluña dos casos de IVA de los que no se dispone de información detallada al respecto, y también se desconoce el fenotipo de todos los casos españoles.

De forma general, en Europa, la confirmación de un resultado positivo se inicia a los 9.5 días de vida (media de edad) y finaliza a los 15 días, iniciando el tratamiento a los 14 días de vida (media) (67). Estos resultados concuerdan con el intervalo de tiempo mostrado por los estudios internacionales incluidos en esta revisión, que osciló entre los 9 y los 19 días de vida (11, 13, 17, 21).

7 Homocistinuria clásica: deficiencia de cistationina β-sintasa

Número Orphanet: ORPHA 394 **Sinónimos:** Deficiencia de cistationina beta-sintasa, Homocistinuria debida a deficiencia de cistationina beta-sintasa, Homoscistinuria clásica. **Prevalencia:** 1-9 / 100 000 **Herencia:** Autosómico recesivo **Edad de inicio:** Infancia	**CIE-10:** E72.1 **OMIM:** 236200 **UMLS:** C0751202 **MESH:** - **GARD:** 6667 **MedDRA:** 10071093

La homocistinuria incluye un conjunto de errores congénitos que afectan al metabolismo de la metionina (Met) que son consecuencia de mutaciones en varios genes (*CBS*, *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* y *MMADHC*) que codifican diferentes enzimas. La forma más frecuente es la deficiencia de cistationina β-sintasa (CβS), también llamada homocistinuria clásica (HCY (CBS)). La HCY (CBS) es una enfermedad multisistémica que afecta principalmente al sistema ocular, esquelético, nervioso central y vascular debido a la acumulación crónica de homocisteína (Hcy) que es neurotóxica. Sin tratamiento produce entre otros, retraso del desarrollo y problemas de aprendizaje en los niños, y tromboembolismos y accidentes vasculares en los adultos.

La CβS es una enzima dependiente de piridoxina (vitamina B6) que actúa en el catabolismo de la metionina (Met) transformando de forma irreversible la homocisteína (Hcy) en cistationina (Cys) por la vía de la trans-sulfuración. Su deficiencia produce la acumulación en sangre de Hcy y Met, elevación de homocistina en orina y disminución de la síntesis de cistationina y cisteína, que es precursora del glutatión (antioxidante) y de la taurina (neurotransmisor). Además, la Hcy se puede volver a convertir en Met a través de una ruta alternativa (remetilación), que es catalizada por la metionina sintetasa (MS) que requiere como sustrato metiltetrahidrofolato (MTHF) y metil-cobalamina (MCbl) como coenzima (31, 73, 74). Defectos del metabolismo de la cobalamina y del folato, pueden alterar la remetilación de la Hcy y originar otros tipos de homocistinurias.

En la tabla 24 se resumen las principales características de los diferentes tipos de homocistinuria.

La literatura estima una prevalencia de la HCY (CBS) de 1:150 000 RN y una incidencia al nacer de un caso por cada 200 000-300 000 RN, aunque con grandes variaciones étnicas y geográficas, siendo más frecuente en Qatar (1/1 800 RN), Noruega (1/6 400 RN), Alemania (1/17 800 RN) o Irlanda (1/65 000 RN) (73, 75-77).

Tabla 24. Tipos de Homocistinuria

Enfermedad	Ruta metabólica	Enzima	Gen	Bioquímica		
				Met	tHcy	Cys
Homocistinuria clásica (CBS) (Deficiencia CβS)	Transsulfuración	CβS	*CBS*	↑↑	↑↑	↓
Deficiencia metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)	Remetilación	MTHFR	*MTHFR*	↓↓	↑↑	N o ↑
Defectos cobalamina (Cbl)		MS/MR (CblE/G) (CblC/D/F)	*MTRR MTR MMADHC*			

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas:** tHcy: homocisteína total; Met: metionina; Cys: cistationina; N: normal; MS: metinionina sintasa; MR: metionina reductasa

Se conocen dos fenotipos de la enfermedad: el no sensible o resistente a la vitamina B6 que es la forma más grave y representa cerca del 50 % de los casos, y el sensible o dependiente de vitamina B6 que es una forma más leve, probablemente debido a la existencia de cierta actividad enzimática residual (75, 76).

La enfermedad se transmite de forma autosómica recesiva, habiéndose identificado más de 180 mutaciones en el gen *CBS* que se localiza en el cromosoma 21 (21q22.3) y codifica la proteína enzimática CβS (78). Para las mutaciones más frecuentes en estado homocigoto, existe una buena correlación genotipo / fenotipo (73). En los países europeos, las mutaciones más frecuentes son la p.G307S asociada a un fenotipo resistente a B6 y la p.I278T asociada a un fenotipo sensible. En España, destaca la mutación p.T191M, presente en el 75 % de los casos y asociada a un fenotipo resistente a B6 (73, 75, 79).

El espectro clínico, la edad de presentación y la progresión de la enfermedad son muy variables, desde enfermedad multisistémica grave de inicio en la infancia-adolescencia a formas asintomáticas hasta alcanzar la edad adulta. El cuadro clínico característico afecta principalmente al sistema ocular, esquelético, nervioso central y vascular. La subluxación del

cristalino (ectopia lentis) y/o miopía progresiva grave son a menudo los primeros síntomas en aparecer. También puede cursar con aracnodactilia, dolicostenomelia, hábito marfanoide, osteoporosis temprana y deformidades óseas tras la infancia, retraso intelectual en más de la mitad de los pacientes, convulsiones, trastornos psiquiátricos y de la conducta y tromboembolismos y accidentes vasculares (tabla 25). Muchas manifestaciones pueden presentarse a cualquier edad, aunque es más probable que en los niños se presente retraso del desarrollo y ectopia lentis y en los adultos eventos vasculares que orientan al diagnóstico. Esta heterogeneidad hace que el diagnóstico sea difícil y a menudo tardío, realizándose en la infancia o edad adulta cuando el daño ya es irreversible (73, 74, 76).

Tabla 25. Clasificación clínica de la Homocistinuria clásica: HCY (CBS)

Fenotipo	Gravedad	Clínica			Metabolitos, bioquímica
		Inicio	Síntomas		
Sensible a B6	Medio – asintomático	Infancia (1er-2º año)	Sistema ocular	Frec ↑: ectopia lentis, miopía. Frec ↓: glaucoma, cataratas.	*Plasma*: Met ↑↑ tHcy ↑↑↑ *Orina*: Homocistina ↑↑↑ Ác. etilmalónico N *Plasma/orina*: Cys ↓
No Sensible a B6	Grave		Sistema esquelético	Frec ↑: osteoporosis, escoliosis, vértebras bicóncavas, aracnodactilia, dolicoestenomelia. Frec ↓: genu valgum, pies cavos, pectus excavatum/carinatum.	
			SNC	Frec ↑: retraso mental, síntomas psiquiátricos. Frec ↓: convulsiones, signos extrapiramidales.	
			Sistema vascular	Frec ↑: oclusiones, tromboembolismo. Frec ↓: flujo malar, livedo reticularis.	

Fuente: adaptado de AECOM. **Abreviaturas**: SNC: sistema nervioso central; Frec: frecuencia; Met: metionina; tHcy: homocisteína total; Cys: cistationina; N: normal.

El diagnóstico se realiza en base a la clínica presente y a pruebas bioquímicas mediante la cuantificación de los niveles plasmáticos de tHcy y Met, ya que la HCY (CBS) se caracteriza por presentar una importante elevación plasmática de estos aminoácidos (73, 75, 80). Además, es necesario realizar un diagnóstico diferencial especialmente del Síndrome de Marfan; de las alteraciones de la remetilación de la Hcy (deficiencia de MTHFR y

defectos del metabolismo de la cobalamina); de las alteraciones de la transmetilación de la Met (deficiencia MAT I/III (metionina adenosiltransferasa), deficiencia GNMT I/III (glicina N-metiltransferasa) o deficiencia S-adenosilhomocisteín hidrolasa); de hipermetionemias secundarias (enfermedad hepática asociada a la tirosinemia tipo I o galactosemia, ingesta excesiva de metionina procedente de la dieta o de suplementos enriquecidos); de deficiencias de transcobalamina II o alteraciones de los receptores de vitamina B12, entre otros (1, 31, 75).

La confirmación diagnóstica se realiza mediante el análisis de la actividad enzimática (CβS) en fibroblastos cultivados y/o análisis molecular del gen *CBS*. Si se conocen las mutaciones de ambos progenitores, también es posible realizar un diagnóstico prenatal mediante el análisis de la actividad CβS en vellosidades coriónicas o amniocitos (73).

El objetivo del tratamiento en los pacientes diagnosticados precozmente al nacer, se centra en prevenir los síntomas y las complicaciones de la enfermedad, para asegurar un crecimiento y desarrollo intelectual normales, mientras que si el diagnóstico es tardío y ya se han desarrollado daños, se centrará en prevenir complicaciones mayores, especialmente eventos tromboembólicos (73). Para ello, las opciones terapéuticas disponibles se basan en reducir los niveles en sangre de tHcy, entre las que se incluyen el tratamiento con piridoxina para los pacientes sensibles a B6 y, el tratamiento dietético (restricción proteica de Met y fórmulas enriquecidas libres de Met), la suplementación con folato (vitamina B9) y/o cobalamina (vitamina B12) y/o betaína en los pacientes no respondedores a B6 (31, 73-76). Actualmente se encuentran en fase de investigación nuevas estrategias de tratamiento entre las que se incluyen el uso de proteínas denominadas chaperonas para restaurar la deficiencia funcional de la CβS mutada, estrategias para mejorar el aclaramiento corporal de HTL (homocisteína tiolactona) o para reducir la toxicidad inducida por la modificación covalente de las proteínas producida por la HTL o el uso de antioxidantes para proteger las células del estrés oxidativo inducido por la Hcy (81). Cuando el inicio del tratamiento es precoz y existe una buena adherencia, el tratamiento es eficaz y previene las complicaciones de la enfermedad, permitiendo un desarrollo neurocognitivo normal (80, 82).

7.1 Cribado neonatal

El cribado de la enfermedad se realiza mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS), método con el que se cuantifica la concentración de Met

en muestra de sangre seca impregnada en papel. Sin embargo, la elevación de la Met también puede ser indicativa de otras metabolopatías (83), por lo que para mejorar el rendimiento de la prueba se recomienda utilizar la ratio Met/Phe como marcador secundario y cuantificar la concentración de Hcy total (tHcy) en una prueba de segundo nivel (31, 37, 73, 75, 80, 83-85). La literatura indica que cuando se realiza la determinación de la tHcy como prueba de segundo nivel, el cálculo de la ratio Met/tHcy también puede ayudar a la diferenciación diagnóstica entre la HCY (CBS) y la MATI/III, y que la utilización de la tHcy como biomarcador primario se realiza de forma excepcional en Qatar, debido a la complejidad técnica y al coste (73, 75, 80).

Como se comentó anteriormente, la sensibilidad de la Met como biomarcador primario es limitada, depende de la edad de la toma de muestra y de la ingesta proteica, y es muy variable dependiendo del umbral de corte utilizado. Con la metodología actual, en la prueba de cribado no es frecuente detectar los fenotipos sensibles a B6 a pesar de reducir el punto de corte de la Met, ya que en los primeros días de vida los RN no suelen presentar niveles altos de Met. Por otra parte, si reciben piridoxina en forma de vitaminas o suplementos alimenticios la concentración plasmática de tHcy también puede ser normal. Por todo ello, se indica que los pacientes no sensibles o resistentes a B6 serían los más beneficiados por el cribado (73, 75, 76, 80, 84, 86).

En las tablas 26 y 27 se resumen las principales características de los protocolos de cribado de los estudios incluidos, en términos de edad a la toma de muestra y umbrales de detección.

Al igual que en las metabolopatías anteriores, se observó cierta heterogeneidad con respecto al momento de toma de muestra (ver apartado 5.1). Aunque con ligeras variaciones, más de la mitad de los programas de cribado realizaron la toma de muestra en las primeras 24-72 horas de vida (14, 16, 17, 19-22) y el resto la retrasó al tercer o quinto día de vida (11, 13, 15).

En el contexto del estudio piloto, la mayoría de las CC. AA. también realizaron la toma de muestra entre las primeras 24-72 horas, ampliándola hasta el cuarto día de vida La Rioja y Cataluña. En Galicia se recomienda realizar la toma de muestra en el tercer día de vida, tras 48 horas de iniciar la alimentación proteica, llegando a alcanzar el quinto día de vida (anexo 3).

Tabla 26. HCY (CBS): Edad de cribado y puntos de corte mediante MS/MS utilizados en los programas a nivel internacional

Programas de cribado				
Estudio	**Período**	**País**	**Edad del cribado**	**Punto de corte (µmol / L)**
Guo 2018 (15, 24)	2015	Jining (China)	3º-10º día	Met > 55 Met/Phe > 0.95
INS Portugal[a] 2018 (13)	2008-2018	Portugal (INS)	3º-6º día	Primario: Met > 50 Secundario: tHcy
Chong 2017 (16)	2013-2016	Hong Kong (China)	24 horas-7º día	Met < 39
NBS Ontario 2017 (14, 36)	2017	Ontario (Canadá)	24-48 horas	Met
NBS UK 2017 (11, 37)	2016-2017	Reino Unido (NHS)	5º-8º día	Primario: Met ≥ 45 (inicial) ≥ 50 (duplicado) Secundario: tHcy ≥ 15
Al-Jasmi 2016 (17)	2011-2014	Emiratos Árabes	48-72 horas	NI
Hassan 2016 (18, 23)	2008	Cairo (Egipto)	3º-7º día	Met > 34.16
Yunus 2016 (19)	2006-2008	Malasia	24 horas-7º día	Met > 40
Scolamiero 2015 (20)	2007-2014	Campaña (Italia)	48-72 horas	Met > 20
Lim 2014 (21)	2006-2010 (piloto) 2010-2014 (definitivo)	Singapur	24-72 horas	Met > 55 Met/Phe > 1.0 Met/Xle > 0.5 Met/Cit > 4.0 Met/Tyr > 0.70
Feuchtbaum 2012 (22)	2005-2010	California (EUA)	12-72 horas	NI

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas**: NI: no informa; tHcy: homocisteína total; Met: metionina; Phe: fenilalanina; Xle: Leucina + Isoleucina + Aloisoleucina + Hidroxiprolina; Cit: citrulina; Tyr: tirosina; NHS: *National Health Service*; DGNS: *German Society for Neonatal Screening*; INS: Instituto Nacional de Saúde.
[a]: se introduce la tHcy como marcador secundario en 2017; umbrales de corte tomados de Vilarinho et al (38).

Tabla 27. HCY (CBS): Edad de cribado y puntos de corte mediante MS/MS utilizados en el programa piloto estatal

Estudio piloto estatal				
Estudio	**Período**	**Edad cribado[a] (horas)**	**Punto de corte (µmol / L)**	
			Primario	**Secundario**
Aragón	2016-2017	32-42-54	Met > 34.09 Met/Phe > 0.64 Met/Leu > 0.25	
La Rioja		48-96-168		
Castilla-La Mancha[b]		48-72-120	Met ≥ 35.54 Met/Phe ≥0.82 Met/Tyr ≥0.56 Met/Cit ≥3.93	
Cataluña[c]		50-90-126	Met > 35	
			2º nivel: Hcy ≥ 7.5 y < 15 (solicitud 2ª muestra) Si Hcy ≥ 15 (envio a confirmación) *3er nivel*: Met y tHcy (en 2ª muestra)	
Galicia		72-131-224	Met > 50 Met/Phe > 0.75	Met/Xle Met/Cit Met/Tyr C3/Met
			2º nivel: Homocistina (orina) Ac. Metilmalónico (orina)	
País Vasco		48-66-138	Met > 42	Met/Phe > 0.74 Met/Cit > 6.92

Fuente: elaboración propia en base a los datos proporcionados por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. **Abreviaturas**: NI: no informa; Hcy: homocisteína; Met: metionina; Phe: fenilalanina; Leu: leucina; Xle: Leucina + Isoleucina + Aloisoleucina + Hidroxiprolina; Cit: citrulina; Tyr: tirosina; C3: propionilcarnitina.
[a]: se indica el intervalo de tiempo (medio) entre fecha de nacimiento y la toma de muestra (percentiles 50, 95 y 99).
[b]: puntos de corte tomados del programa de detección precoz de enfermedades congénitas endocrinas y metabólicas (39);
[c]: en 2015 se reduce el umbral de corte para la Met, pasando de > 40 en 2013 a > 35 en 2015.

Para la realización del cribado, todos los estudios y programas incluidos utilizaron como biomarcador principal la Met, aunque con importantes variaciones: cinco cuantificaron la Met como único marcador (16, 18-20, 36), dos incorporaron la ratio Met/Phe (15, 21) y otros dos analizaron la tHcy en una prueba de segundo nivel (11, 13) aunque ninguno calculó la ratio Met/tHcy. Con respecto a los umbrales de corte se observó que los más bajos se utilizaron en los programas que únicamente cuantificaron la Met, oscilando entre 20 y 40 µmol/L y éste aumentó a 55 µmol/L al incorporar la ratio Met/Phe o a 45-50 µmol/L al cuantificar la tHcy.

A nivel nacional se observó una situación más homogénea entre las CC. AA. A excepción de Cataluña, todas cuantificaron la Met y la ratio

Met/Phe, incluyendo además otros cocientes basados en Met. Los umbrales de corte oscilaron entre 34 y 50 µmol/L para la Met y entre 0.64 y 0.76 µmol/L para Met/Phe. Las únicas CC. AA. que incorporaron una prueba de segundo nivel fueron Cataluña y Galicia, que realizaron el análisis de tHcy. Cataluña realiza este análisis sobre primera muestra de sangre y Galicia, en la primera muestra determina homocistina en orina y si está elevada, determina la homocisteína en la primera muestra de sangre (comunicación personal del laboratorio de cribado de referencia). Además, destacar que Cataluña en base a los resultados obtenidos en este segundo paso (tHcy), antes de derivar al paciente a la unidad de referencia diagnóstica, obtiene una segunda muestra para determinar el nivel de Met y Hcy (tercer paso).

A nivel internacional, la HCY (CBS) se considera una enfermedad principal o *core condition*. Sin embargo, existes cierta heterogeneidad en cuanto a su inclusión en los programas oficiales de cribado. En EUA el cribado de la HCY (CBS) se realiza de forma universal en todo su territorio (40), mientras que en Canadá se analiza en 11 de sus 15 provincias (41). Once países de Asia Pacífico, entre los que se encuentran Australia, Nueva Zelanda, Japón, China, Filipinas, Taiwán o Singapur realizan el cribado de la HCY (CBS) (42, 43), y a nivel europeo se incluye en los paneles de más de 25 países (42, 45) como Austria, Bélgica, Holanda, Suecia, Hungría, Irlanda o Reino Unido (desde 2015) (44, 45, 85). Sin embargo y a diferencia de las patologías anteriores, no se realiza en Alemania.

A nivel nacional, el cribado de la HCY (CBS) se realiza en 8 CC. AA.: Andalucía, Aragón, Castilla La Mancha, Cataluña, Galicia, Murcia, País Vasco, La Rioja y en las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla (45, 46).

7.2 Evaluación de los programas de cribado de HCY (CBS)

7.2.1 Tasa de detección de la enfermedad

En la tabla 28 se resume la tasa de detección de la homocistinuria clásica al nacimiento, teniendo en cuenta los resultados globales de los estudios y programas de cribado incluidos en esta revisión. Para realizar una estimación más precisa, y al igual que en las metabolopatías anteriores, se han tenido en cuenta los resultados de los programas oficiales de Italia (8) y Austria (9), y los intervalos de tiempo más amplios aportados por las CC. AA. participantes en el estudio piloto español.

La tasa estimada de detección de la HCY (CBS) fue de 1 caso por cada 546 154 nacimientos (0.18 / 100 000 RN), inferior a la que recoge la literatura y el informe previo de evaluación (1). Esto puede ser debido a que, de todos los estudios incluidos solo los realizados en Europa detectaron algún caso de enfermedad y que, a diferencia del informe previo de evaluación, no se recuperó ningún estudio procedente de regiones de alta prevalencia como Qatar. Además, hay que tener en cuenta las pérdidas que no pudieron ser confirmadas. Para la HCY (CBS) se notificaron 6 pérdidas (11) y el resto de programas aportaron información de forma agregada, ascendiendo a 232 sospechas no confirmadas (15, 17, 19, 36). Por estos motivos, los resultados expuestos son aproximados y deben ser interpretados con precaución.

En lo que se refiere a España, en los últimos 7 años y en el contexto del estudio piloto, se han detectado 7 casos de HCY (CBS) procedentes de 3 CC. AA., con una tasa de detección de 1.08 / 100 000 RN. En base a los datos publicados por AECNE, durante el periodo 2001-2016 en el que se analizaron 2 374 082 RN, se detectaron por MS/MS 14 casos de HCY por deficiencia de CβS, mostrando una tasa de detección de 1 caso por cada 169 577 (0.58 / 100 000 RN) (47).

Tabla 28. HCY (CBS): Número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento

Estudio	Lugar	Periodo Estudio	Población cribada	Número de casos	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN
EUROPA						
Aragón	España	2017	10 489	0	-	-
Castilla-La Mancha		2016-2017	29 823	1	1:29 823	3.35
Cataluña		2013-2018	405 849	4	1:101 462	0.98
Galicia[a]		2012-2017	117 210	0	-	-
La Rioja		2016-2017	5 372	0	-	-
País Vasco		2014-2017	74 909	2	1:37 454	2.67
Total Piloto			***643 652***	***7***	***1:91 950***	***1.08***
NBS Austria (9)	Austria	2013-2016	334 774	1	1: 334 774	0.29
NBS Italia[b] (8)	Italia	2006-2017	2 089 469	2	1: 1 044 734	0.09
NBS UK (11)	Reino Unido	2014-2017	1 868 513	5[c]	1: 373 702	0.26
INS Portugal (13)	Portugal	2008-2018	1 249 175	2[c]	1:624 588	0.16
Total HCY (CBS) Europa			**5 541 886**	**10**	**1:554 188**	**0.18**
Total HCY (CBS) Europa + Piloto			**6 185 538**	**17**	**1:363 855**	**0.27**
AMÉRICA DEL NORTE						
NBS Ontario (14)	Canadá	2017	142 879	0	-	-
Feuchtbaum (22)	California	2005-2010	2 282 138	0	-	-
Total HCY (CBS) América			**2 425 017**	**0**	**-**	**-**
ORIENTE MEDIO						
Al-Jasmi (17)	Emiratos Árabes	2011-2014	362 927	0	-	-
Hassan (18)	Cairo	2008	25 276	0	-	-
Total HCY (CBS) Oriente Medio			**388 203**	**0**	**-**	**-**
ASIA						
Guo (15)	Jining	2015	48 297	0	-	-
Chong (16)	Hong Kong	2013-2016	30 448	0	-	-
Yunus (19)	Malasia	2006-2008	29 859	0	-	-
Lim (21)	Singapur	2006-2014	177 267	0	-	-
Total Asia			**285 871**	**0**	**-**	**-**
TOTAL HCY (CBS) Mundial			**9 284 629**	**17**	**1:546 154**	**0.18**

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas**: RN: recién nacidos.
[a]: aunque se disponen de datos desde el 2001, solo se han incluido los pertenecientes al periodo 2012-2017 ya que los detectados en el periodo 2001-2011 fueron incluidos en el informe previo. [b]: incluye la población de Scolamiero et al (20) que se centra en la región de Campaña y fue cribada entre 2007 y 2014 (45 466 RN; VP=1); [c]: todos los VP son fenotipo no sensible a B6.

Con respecto al fenotipo de los casos identificados la información disponible fue muy limitada. Procedió únicamente de los programas de cribado de Reino Unido (11) y Portugal (13) en los que todos los casos detectados fueron fenotipo no sensible a B6 y representaron el 41 % del total. Por otra parte, ninguno de los programas europeos aportó información sobre el estado clínico en el momento del diagnóstico.

En el contexto español, no se dispone de información sobre el fenotipo de los casos, y en cuanto al estado clínico en el momento del diagnóstico, solo el País Vasco informó que los dos RN detectados fueron asintomáticos al diagnóstico y ninguno debutó antes de la obtención de los resultados de la prueba.

7.2.2 Sensibilidad y especificidad de la prueba

En la tabla 29 se resumen los valores de sensibilidad y especificidad de los estudios que aportaron la información necesaria para su cálculo (datos procedentes de 3 estudios). Como se puede observar, la información disponible en esta actualización es muy limitada debido a que, en la mayoría de los estudios y programas incluidos no es posible realizar su cálculo por no informar de los FN de la prueba, lo cual impide la posibilidad de realizar un análisis en profundidad.

La literatura indica que uno de los factores que más influye en la sensibilidad es la elección del umbral de corte más bajo posible para la Met y para la ratio Met/Phe, y que la especificidad se puede mejorar con el análisis de tHcy como biomarcador de segundo nivel y el cálculo de la ratio Met/tHcy (80, 85). Los umbrales de corte recomendados por el *RS4 Colalaborative Project* para estos marcadores son Met >39-50 µmol/L, Met/Phe >0.75-0.97, tHcy >0.7-12.4 µmol/L y Met/tHcy <4.0-5.0 (80), concordantes con los que sugiere la *European Network and Registry for Homocistinurias and Methylation Defects* (e-HOD): Met ≥40.4 µmol/L (mediana normalizada ≥ 2.35) y Met/Phe ≥0.72 µmol/L (mediana normalizada ≥ 1.95) (85). Sin embargo, el cumplimiento de estas recomendaciones por parte de los programas de cribado incluidos en esta revisión fue muy bajo y heterogéneo. En el contexto europeo, Keller et al (85) observó una situación similar al analizar la implementación de estas recomendaciones por parte de los centros de cribado pertenecientes a la red europea e-HOD. De 24 centros evaluados, solo el 34.7 % entre los que se encontraban Cataluña y Galicia, realizaron la determinación de la tHcy como biomarcador de segundo nivel.

En el informe previo de evaluación (1) se observaron valores muy heterogéneos de sensibilidad debidos a la utilización de distintos metabolitos de cribado. En uno de sus estudios incluidos (87) se comparó en una misma población, el número de casos de HCY (CBS) detectados a través de la cuantificación de Met (>65 µmol/L) y de Hcy (>10 µmol/L). Observaron que el 50 % de los pacientes con niveles de Hcy elevados presentaban niveles de Met por debajo del umbral de corte, por lo que utilizando como único biomarcador la Met estos RN no se detectarían (sensibilidad: 50 %).

Un informe de evaluación realizado por el *Institute of Health Economics* (IHE) en 2016 indicó que la eficacia diagnóstica de la Met no era concluyente ya que tanto la sensibilidad como la especificidad de la prueba era muy variable dependiendo del umbral de corte establecido (88).

Más recientemente, Okun et al (86) analizaron estrategias de cribado en dos pasos, mediante el análisis retrospectivo de muestras procedentes del programa de cribado de Qatar obtenidas durante 7 años (2006-2013). Qatar presenta la mayor prevalencia de HCY (CBS) en el mundo, y su cribado se realiza de forma excepcional utilizando la Hcy como biomarcador primario. Esta estrategia les ofrece una sensibilidad y especificidad del 100 %, con un umbral de corte para la Hcy de 12 µmol/L. El grupo de investigación al analizar estrategias de cribado en dos pasos en las que incluyeron la Hcy como prueba de segundo nivel, encontraron que al utilizar la Met como marcador primario (umbral >20 µmol/L), cerca del 40 % de las muestras resultaban positivas (especificidad: 61,6 %), mientras que al utilizar la ratio Met/Phe (umbral >0.61 µmol/L) como marcador primario el número de muestras en las que se debía analizar la Hcy en un segundo nivel se reducía al 10 %, alcanzando una especificidad del 94.2 %.

Tabla 29. HCY (CBS): Sensibilidad y especificidad de los programas de cribado

Estudio	Población cribada (nº neonatos)	Marcador cribado	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Chong 2017 (16)	30 448	Met <39	-	99.99
Scolamiero 2015 (20)	45 466	Met >20	100	-
Lim 2014 (21)	177 267	Met >55 Met/Phe >1.0 Met/Xle >0.5 Met/Cit >4.0 Met/Tyr >0.70	-	99.99

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas**: Met: metionina; Phe: fenilalanina; Xle: Leu + Ile + Allo-Ile + OHPro ; Cit: citrulina; Tyr: tirosina.

En términos de rellamada, el porcentaje específico para la HCY (CBS) fue del 0.097 % y procedió únicamente de los datos registrados en el estudio piloto, ya que el resto de programas que aportó información lo hizo de forma agregada, es decir, para todas las enfermedades incluidas en sus respectivos paneles de cribado (tabla 30). Esto implica que, para un programa de cribado que analice 100 000 neonatos al año, supondría contactar nuevamente con unos 97 RN para la obtención de una segunda muestra de sangre por obtener un resultado dudoso o positivo. A nivel individual, destacó Cataluña que registró el mayor porcentaje de rellamadas y siendo la única CC. AA. que analizó en primera muestra de sangre Met (1er nivel) y Hcy (2º nivel) antes de solicitar una segunda muestra, mientras que Aragón y el País Vasco cuantifican Met y Met/Phe (1er nivel). Según los objetivos de calidad establecidos por el SICN, el nivel óptimo y aceptable de solicitud de segunda muestra debe ser inferior al 1 % y 2 % respectivamente, por lo que se cumpliría este indicador de calidad.

Tabla 30. HCY (CBS): Porcentaje de solicitud de nueva muestra

Estudio	Población cribada (nº neonatos)	Tasa rellamada (% casos)	Envio confirmación (nº casos)	Casos confirmados
Aragón	10 489	3 (0.028 %)	1	0
Castilla-La Mancha	29 823	0	2	1
Cataluña	136 515	181 (0.132 %)	14	3
País Vasco	35 950	24 (0.066 %)	1	1
Total piloto[a]	***212 777***	***208 (0.097 %)***	***18***	***5***
Chong 2017 (16)	30 448	0.128% (DA) (n = 39)	39 (DA)	0
INS Portugal 2018 (13)	86 827	0.10% (DA) (n = 84)	84 (DA)	0
Hassan 2016 (18)	25 276	0.122% (DA) (n = 31)	31 (DA)	0
Yunus 2016 (19)	29 859	0.843% (DA) (n = 252)	241 (DA)	0
Lim 2014 (21)	177 267	0.274% (DA) (n = 487)	487 (DA)	0

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas**: DA: datos agregados.
[a]: No se incluye a Galicia y La Rioja ya que no aportan información al respecto.

7.2.3 Tasa de falsos positivos y valor predictivo positivo

Al igual que en las anteriores enfermedades metabólicas, la información proporcionada por los estudios y programas de cribado incluidos fue limitada y con frecuencia se mostró de forma agregada (tabla 31). Además, hay que tener en cuenta que la definición de FP no fue homogénea entre los programas, ya que algunos solo consideraron FP a los enviados a confirmación (FP2), mientras que otros incluyeron los FP sobre primera muestra (FP1). Esto dificulta la comparación de los resultados y hace necesario que sean interpretados con cautela.

En base a los datos disponibles, el porcentaje específico de FP detectados en cualquiera de las etapas del proceso fue del 0.0184 %. Es decir, unos 18 RN para un programa que cribe 100 000 RN al año y con grandes variaciones entre los estudios que oscilaron entre el 0.0007 % y el 0.157 %, lo que aumenta la incertidumbre del VPP de la prueba.

Las diferencias observadas en los algoritmos, biomarcadores y umbrales de corte utilizados podrían justificar estas diferencias. De forma general, la menor tasa de FP se obtuvo al cuantificar la Met e incluir la tHcy en una prueba de segundo nivel (11) y la mayor tasa en un programa que analizó como único biomarcador la Met (14). Resultados intermedios que oscilaron entre 0.028 % y 0.003 % se registraron en programas que acompañaron la determinación de la Met con la ratio Met/Phe. Sin embargo, algunos estudios mostraron resultados contradictorios destacando los programas de Ontario y Hong Kong (14, 16) que utilizaron la Met como único biomarcador y los de Cataluña y Reino Unido (11) que incluyeron la tHcy en una prueba de segundo nivel.

Entre las fuentes potenciales de FP se incluyen la enfermedad hepática producida por la galactosemia o la tirosinemia tipo I entre otros, la nutrición parenteral, la prematuridad al nacer o la deficiencia de metionina adenosil transferasa (MAT) ya que pueden cursar con niveles elevados de Met en el periodo neonatal (37). En el programa de cribado de Ontario (14) el 1.11 % de las muestras analizadas en un año fueron positivas, de las cuales el 0.079 % procedieron de RN prematuros. Además, indican que todos los positivos en prematuros para HCY (CBS) fueron en la muestra inicial, es decir, se normalizaron en la repetición de la muestra tomada a los 21 días. Chong et al (16) detectaron un paciente con Met elevada (en 1ª y 2ª muestra) en el que el análisis genético confirmó una deficiencia de MAT, por lo que se consideró FP para HCY (CBS). En un estudio realizado en Galicia y Portugal, se identificaron a través del cribado con Met como único marcador,

13 casos de MAT y 1 de HCY (CBS) en Galicia entre el año 2000 y 2010, y en Portugal 31 de MAT y 2 de HCY (CBS) para el periodo 2004-2014 (89).

Por otra parte, elevaciones de la concentración de tHcy se pueden observar en otras metabolopatías como la deficiencia MTHFR y los defectos del metabolismo de la cobalamina, así como en la deficiencia materna de vitamina B12 que hace necesario instaurar tratamiento tanto en la madre como en el RN, aunque de forma transitoria. Sin embargo, todas ellas se asocian con niveles bajos de Met por lo que no se detectarían en la prueba de cribado. En Italia (8) identificaron en un año 126 déficits maternos de vitamina B12 y un caso de HCY (CBS), en Cataluña de los 18 RN derivados a la unidad de referencia, se confirman 4 casos de HCY (CBS), 3 de MAT y 4 RN con Hcy elevada por déficit de vitamina B12 de origen materno y en Portugal (13) detectan 3 FP por causa materna de déficit de vitamina B12, aunque se desconoce qué volumen del total de rellamadas se debieron a la HCY (CBS) y cuantos se enviaron a la unidad de seguimiento.

Para reducir el número de FP, la evidencia recomienda incluir diferentes ratios basadas en Met y realizar el análisis de tHcy como prueba de segundo nivel, ya que permite reducir el umbral de corte inicial de la Met, y con ello mejorar la diferenciación diagnóstica (73, 80, 82, 84, 87).

En el contexto del estudio piloto, el porcentaje de FP detectados en cualquiera de las etapas del cribado fue 0.095 %. Del total de FP, aproximadamente el 94 % fueron sobre primera muestra, de los cuales 18 repitieron el positivo en la segunda y se enviaron a la unidad de seguimiento, confirmándose 5 casos, lo que supone una tasa de FP2 del 0.008 %. El mayor porcentaje de FP se registró en Cataluña, utilizando un algoritmo de cribado diferente que incluyó el análisis de tHcy en primera y segunda muestra de sangre. En esta CC. AA., además de los 3 casos de HCY (CBS) se identificaron 3 déficits de MAT y 4 deficiencias maternas de vitamina B12.

Tabla 31. HCY (CBS): Número absoluto y porcentaje de falsos positivos

Estudio	Población cribada	Marcador cribado	VP (n)	FP (n)		Derivados (n)	% FP	% FP2	% VPP
				FP1	FP2				
Estudio piloto estatal									
Aragón (2017)	10 489	Met > 34.09 Met/Phe > 0.64 Met/Leu > 0.25	0	2	1	1	0.028	0.009	0
Castilla-La Mancha (2016-2017)	29 823	Met ≥ 35.54 Met/Phe ≥0.82 Met/Tyr ≥0.56 Met/Cit ≥3.93	1	0	1	2	0.003	0.006	50
La Rioja (2017)	2 657	Met > 34.09 Met/Phe > 0.64 Met/Leu > 0.25	0	0	0	0	0	0	0
Cataluña[a] (2016-2017)	136 515	1er nivel: Met > 35 2º nivel: Hcy ≥7.5 y <15 (solicitud 2ª muestra); Si Hcy ≥15 (envio a confirmación) 3er nivel: Met y Hcy (en 2ª muestra)	3	168	11	14	0.13	0.010	1.67
País Vasco (2016-2017)	35 950	Met >42 Met/Phe > 0.74 Met/Cit > 6.92	1	23	0	1	0.0063	0.002	4.16
Total HCY (CBS) piloto	***215 434***		***5***	***193***	***13***	***18***	***0.0956***	***0.008***	***2.37***

Estudio	Población cribada	Marcador cribado	VP (n)	FP (n)		Derivados (n)	% FP	% FP2	% VPP
				FP1	FP2				
Programas de cribado									
Chong[b] 2017 (16)	30 448	Met < 39	0	1		1	0.0032	-	0
NBS Ontario[c] 2017 (14)	142 879	Met	0	224		224	0.157	-	0
NBS UK 2017 (11, 37)	1 868 513	Primario: Met ≥ 45 (inicial) ≥ 50 (duplicado) Secundario: tHcy ≥ 15	5	13		18	0.0007	-	27.7
Lim 2014 (21)	177 267	Met > 55 Met/Phe > 1.0 Met/Xle > 0.5 Met/Cit > 4.0 Met/Tyr > 0.70	0	6		6	0.0033	-	0
Total HCY (CBS) internacional	***2 219 107***		***5***	***244***		***249***	***0.0109***	***-***	***2.00***
TOTAL HCY (CBS)	***2 434 541***		***10***	***450***		***267***	***0.0184***	***-***	***2.17***

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas**: Met: metionina; tHcy: homocisteína total; Phe: fenilalanina; VP: verdaderos positivos; FP: falsos positivos; VPP: valor predictivo positivo.
[a]Cataluña: 3 MAT y 4 deficiencia materna B12; [b]Chong: confirman 1 MAT; [c]Ontario: incluye 6 enfermedades secundarias pero no las detalla (pueden ser def maternas de B12).

El VPP obtenido en base a los datos disponibles fue muy bajo, del 2.17 %, muy variable entre los estudios e influidos por los FP y porque en muchos programas no se detectaron casos de enfermedad. En el contexto del estudio piloto, los resultados también fueron muy heterogéneos. Siguiendo la definición del SICN, el VPP obtenido sería del 2.37 %, y al igual que en las enfermedades metabólicas anteriores, si solo se consideran los FP2 aumentaría al 21.7 %. La falta de consenso en los protocolos y algoritmos de cribado justificarían estas diferencias.

7.2.4 Falsos negativos de la prueba

El cribado de la HCY (CBS) a través de la cuantificación de Met como único biomarcador presenta ciertas limitaciones, especialmente a la hora de detectar los fenotipos sensibles a la piridoxina, ya que los niveles de Met pueden ser normales en las primeras horas o días de vida. Por otra parte, durante el periodo neonatal el nivel de Met puede ser muy bajo, incluso entre los pacientes afectados, consecuencia de una temprana toma de muestra (< 48 horas de vida), del ayuno o de una dieta baja en proteínas, entre otros. Por ello, el análisis de la tHcy en la misma muestra de sangre, permitiría reducir el umbral de corte de la Met y con ello el número de FN (1, 36, 37, 75, 84).

La información sobre FN proporcionada por los estudios incluidos fue escasa y procedió de 7 estudios que indicaron que no registraron ningún FN (13, 16, 18-22). La mayoría utilizó la Met como único biomarcador (16, 18-20), uno incorporó diferentes ratios basadas en Met (21) y otro incluyó la tHcy como marcador secundario (13). El seguimiento de los estudios fue variable: tres realizaron un seguimiento igual o superior a 5 años (20-22) y el resto osciló entre 1 y 4 años (13, 16, 18, 19). Los demás programas, incluido el piloto español, no aportaron información al respecto.

En las tablas 32 y 33 se resumen las características y parámetros de validez analítica de los programas de cribado de la HCY (CBS) incluidos en esta revisión. Como se comentó anteriormente, para la estimación de la tasa de detección y prevalencia se han tenido en cuenta los intervalos de tiempo más amplios informados por las CCAA, mientras que el cálculo de los parámetros de validez analítica se ha considerado el periodo 2016-2017 correspondiente al estudio piloto.

Tabla 32. HCY (CBS): Características de los programas de cribado incluidos en la revisión

Estudio	Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	Marcador cribado Puntos de corte (nº copias/µ/l)	Población cribada (nº neonatos)	Nº de casos	Tasa de detección	Tasa de detección Por 100 000 RN
Aragón	España	2017	32-42 horas	Met > 34.09 Met/Phe > 0.64 Met/Leu > 0.25	10 489	0	-	-
La Rioja		2016-2017	2º-4º día		5 372	0	-	-
Castilla-La Mancha		2016-2017	2º-3º día	Met ≥ 35.54 Met/Phe ≥0.82 Met/Tyr ≥0.56 Met/Cit ≥3.93	29 823	1	1:29 823	3.35
Cataluña		2013-2018	2º-4º día	1er nivel: Met > 35 2º nivel: Hcy ≥ 7.5 y < 15 (solicitud 2ª muestra); Si Hcy ≥ 15 (envio a confirmación) 3er nivel: Met y Hcy (en 2ª muestra)	405 849	4	1:101 462	0.98
Galicia		2012-2017	3º-5º día	Primario: Met > 50 Met/Phe > 0.75 Secundario: Met/Xle, Met/Cit, Met/Tyr, C3/Met 2º nivel: Homocistina (orina), Ac. Metilmalonico (orina)	117 210	0	-	-
País Vasco		2014-2017	2º-3º día	Primario: Met > 42 Secundario: Met/Phe > 0.74 Met/Cit > 6.92	74 909	2	1:37 454	2.67
Estudio piloto HCY (CBS)					***643 652***	***7***	***1: 91 950***	***1.08***

Estudio	Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	Marcador cribado Puntos de corte (nº copias/µ/l)	Población cribada (nº neonatos)	Nº de casos	Tasa de detección	Tasa de detección Por 100 000 RN
Guo 2018 (15)	China (Jining)	2015	3º-10º día	Met > 55 Met/Phe > 0.95	48 297	0	-	-
INS Portugal[a] (13)	Portugal	2008-2018	3º-6º día	Primario: Met > 50 Secundario: tHcy	1 249 175	2[b]	1:624 588	0.16
Chong 2017 (16)	China	2013-2016	24 h-7º día	Met < 39	30 448	0	-	-
Programa Ontario 2017 (14, 36)	Canada	2017	24-48 horas	Met	142 879	0	-	-
Programa UK 2017 (11, 37)	Reino Unido	2014 -2017	5º-8º día	Primario: Met ≥ 45 (inicial) ≥ 50 (duplicado) Secundario: tHcy ≥ 15	1 868 513	5[b]	1: 373 702	0.26
Al-Jasmi 2016 (17)	Emiratos Árabes	2011-2014	48-72 horas	NI	362 927	0	-	-
Hassan 2016 (18)	Egipto	2008	3º-7º día	Met > 34.16	25 276	0	-	-
Yunus 2016 (19)	Malasia	2006-2008	24 h-7º día	Met > 40	29 859	0	-	-
Scolamiero 2015 (20)	Italia (Campaña)	2007-2014	48-72 horas	Met > 20	45 466	1	1:45 466	2.19
Lim 2014 (21)	Singapur	2006-2010	24-72 horas	Met > 55 Met/Phe > 1.0 Met/Xle > 0.5 Met/Cit > 4.0 Met/Tyr > 0.70	177 267	0	-	-
Feuchtbaum 2012 (22)	EUA (California)	2005-2010	12-72 horas	NI	2 282 138	0	-	-

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas**: tHcy: homocisteína total; Met: metionina; Phe: fenilalanina; Leu: leucina; Xle: Leucina + Isoleucina + Aloisoleucina + Hidroxiprolina; Cit: citrulina; Tyr: tirosina; C3: propionilcarnitina NI: no informa; RN: recién nacidos.
[a]: umbrales de corte tomados de Vilarinho et al (38); [b]: fenotipos no sensibles a B6.

Tabla 33. HCY (CBS): Características y validez analítica de los programas incluidos en la revisión

Estudio	Periodo Estudio	Edad de cribado	Marcador cribado Puntos de corte (copias/µl)	Población Cribada (nº neonatos)	VN (n)	VP (n)	FN (n)	FP (n) FP1/FP2	% FP	% S	% E	% VPP	% VPN
Aragón	2017	32-42 h	Met > 34.09 Met/Phe > 0.64 Met/Leu > 0.25	10 489	NI	0	NI	2/1	0.028	-	-	0	-
La Rioja	2017	2º-4º día		2 657	NI	0	NI	0/0	0	-	-	0	-
Castilla-La Mancha	2016-2017	2º-3º día	Met ≥ 35.54 Met/Phe ≥0.82 Met/Tyr ≥0.56 Met/Cit ≥3.93	29 823	NI	1	NI	0/1	0.003	-	-	50	-
Cataluña	2016-2017	2º-4º día	1er nivel: Met > 35 2º nivel: Hcy ≥ 7.5 y < 15 (solicitud 2ª muestra); Si Hcy ≥ 15 (envio a confirmación) 3er nivel: Met y Hcy (en 2ª muestra)	136 515	NI	3	NI	168/11	0.13	-	-	1.67	-
Galicia	2016-2017	3º-5º día	Primario: Met > 50, Met/Phe > 0.75 Secundario: Met/Xle, Met/Cit, Met/Tyr, C3/Met 2º nivel: Homocistina (orina), Ac. Metilmalonico (orina)	37 730	NI	0	NI	NI	-	-	-	-	-
País Vasco	2016-2017	2º-3º día	Primario: Met > 42 Secundario: Met/Phe > 0.74 Met/Cit > 6.92	35 950	NI	1	NI	23/0	0.063	-	-	4.16	-

Estudio	Periodo Estudio	Edad de cribado	Marcador cribado Puntos de corte (copias/µl)	Población Cribada (nº neonatos)	VN (n)	VP (n)	FN (n)	FP (n) FP1/FP2	% FP	% S	% E	% VPP	% VPN
Guo 2018 (15)	2015	3º-10º día	Met > 55 Met/Phe > 0.95	48 297	NI	0	NI	DA (684)	DA (1.41)	-	-	DA (5.66)	-
INS Portugal 2018 (13)	2018	3º-6º día	Primario: Met > 50 Secundario: tHcy	86 827	NI	0	0	0	0	-	-	-	-
Chong 2017 (16)	2013-2016	24 h-7º día	Met < 39	30 448	30 447	0	0	1	0.0032	-	99.99	0	100
Programa Ontario 2017 (14, 36)	2017	24-48 h	Met	142 879	NI	0	NI	224	0.157	-	-	0	-
Programa UK 2017 (11, 37)	2014- 2017	5º-8º día	Primario: Met ≥ 45 (inicial) ≥ 50 (duplicado) Secundario: tHcy ≥ 15	1 868 513	NI	5[a]	NI	13[b]	0.0007	-	-	27.7	-
Al-Jasmi 2016 (17)	2011-2014	48-72 h	NI	362 927	NI	0	NI	-	-	-	-	-	-
Hassan 2016 (18)	2008	3º-7º día	Met > 34.16	25 276	NI	0	0	DA (38/31)	DA (0.272)	-	-	0	-
Yunus 2016 (19)	2006 -2008	24 h-7º día	Met > 40	29 859	NI	0	0	DA (244)	DA (0.817)	-	-	0	-
Scolamiero 2015 (20)	2007-2014	48-72 h	Met > 20	45 466	NI	1	0	DA	DA (1.33)	100	-	-	-
Lim 2014 (21)	2006-2014	24-72 h	Met > 55 Met/Phe > 1.0 Met/Xle > 0.5 Met/Cit > 4.0 Met/Tyr > 0.70	177 267	177 267	0	0	6	0.0033	-	99.99	0	100
Feutchbaum 2012 (22)	2005-2010	12-72 h	NI	2 282 138	NI	0	0	-	-	-	-	-	-

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas**: tHcy: homocisteína total; Met: metionina; Phe: fenilalanina; Leu: leucina; Xle: Leucina + Isoleucina + Aloisoleucina + Hidroxiprolina; Cit: citrulina; Tyr: tirosina; C3: propionilcarnitina; NI: no informa; DA: datos agregados de todo el programa, no desglosa los resultados FP para cada enfermedad; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos; FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.
[a]: fenotipos no sensibles a B6; [b]: incluye el diagnóstico de 2 enfermedades relacionadas.

7.2.5 Beneficios del cribado de HCY (CBS)

Para poder estimar el porcentaje de pacientes potencialmente beneficiados por el cribado, sería necesario conocer el número de RN en los que el tratamiento precoz en fase de latencia evitó la aparición de secuelas irreversibles o la mortalidad. Sin embargo, la evidencia disponible fue muy limitada. De los 17 casos de HCY (CBS) identificados entre todos los programas de cribado incluidos en esta revisión, se especifica que 2 RN fueron asintomáticos en el momento del diagnóstico (dato procedente del País vasco), 7 eran fenotipo no sensible a B6 (11, 13) y no se registró ningún fallecimiento.

Hay que tener en cuenta que la sensibilidad de la Met como marcador primario para la detección de los fenotipos sensibles a la piridoxina no se conoce con exactitud y probablemente sea muy baja. Los pacientes que responden a la piridoxina suelen presentar fenotipos medios de la enfermedad y de inicio más tardío, pudiendo permanecer asintomáticos hasta la edad adulta. Este fenotipo no suele detectarse en la prueba de cribado realizada al nacer, ya que en las primeras horas de vida el nivel de Met no suele estar alterado. Esto representa una limitación del método siendo por tanto los más beneficiados por el cribado los RN afectados por los fenotipos no sensibles o resistentes a la piridoxina (73, 75, 76).

Entre los beneficios del cribado se incluyen el permitir iniciar tratamiento de forma temprana en fase asintomática, lo que reduce la morbilidad asociada principalmente a las complicaciones tromboembólicas, oculares y discapacidad intelectual y el evitar la odisea diagnóstica que genera gran ansiedad y estrés a padres y familiares. Sin embargo, la magnitud y calidad de la evidencia es limitada. Por otra parte, con respecto al uso de recursos se sugiere que con el cribado y tratamiento precoz se reduciría la utilización de recursos empleados en el tratamiento de las secuelas irreversibles, como los ingresos hospitalarios por eventos tromboembólicos o el apoyo necesario para mejorar el desarrollo intelectual (88).

- *Prevención de la mortalidad*

Un informe de evaluación realizado en 2016 por el *Institute of Health Economics* (IHE) de Canadá, concluyó que el cribado neonatal de la HCY (CBS) no mostraba ningún beneficio en términos de reducción de la mortalidad, aunque sugería que para los pacientes que respondían al tratamiento, el diagnóstico precoz reducía el riesgo de complicaciones, especialmente tromboembólicas, oculares e intelectuales (88).

- *Pronóstico*

Para conocer el impacto del cribado es necesario realizar un estrecho seguimiento a largo plazo de los casos identificados hasta la infancia o adolescencia. La literatura indica que el pronóstico de la enfermedad depende del fenotipo, del inicio precoz y adherencia al tratamiento y de la edad de detección. Sin tratamiento, la supervivencia de los pacientes es reducida, aumentando el riesgo de complicaciones con la edad. Las complicaciones vasculares, especialmente los tromboembolismos, representan la principal causa de morbimortalidad. Pueden aparecer a cualquier edad y afectar a venas y arterias de cualquier localización, destacando la tromboflebitis y el embolismo pulmonar. Sin tratamiento, cerca del 50 % de los pacientes resistentes a B6 presentan complicaciones vasculares antes de los 30 años, pudiendo fallecer el 25 % generalmente por episodios tromboembólicos (31, 73, 75). Se indica que el diagnóstico precoz y el inicio del tratamiento en edades tempranas mejora el pronóstico de la enfermedad (31, 73).

En Galicia y Portugal analizaron durante 10 años más de un millón de RN, identificando 3 casos de enfermedad, uno en Galicia (2004-2014) y dos en Portugal (2000-2010) y todos asintomáticos al diagnóstico. Iniciaron tratamiento en el periodo neonatal consistente en restricción dietética de Met y suplementación con betaína, vitamina B12 y ácido fólico. Al final del seguimiento todos los casos permanecían asintomáticos y clínicamente controlados (89).

En el programa de cribado de *New South Wales* (Australia) realizaron un seguimiento de 14 años, durante el cual detectaron a dos hermanos afectados por HCY (CBS) no identificados en la prueba de cribado realizada al nacer (2-3 días de vida). Ambos fueron asintomáticos al nacer y la clínica se presentó a los 13 meses de vida y 5 años de edad, cursando con retraso del desarrollo y del habla y alteraciones del comportamiento. A pesar del tratamiento, en uno de ellos las secuelas fueron irreversibles (52).

- *Periodo de latencia, inicio y eficacia del tratamiento*

Entre los objetivos de calidad del Programa de Cribado Neonatal del SNS se incluye el garantizar el inicio del tratamiento en fase asintomática para evitar daños en el RN (7). Para ello, es importante conocer entre otros, la edad a la que se realiza el diagnóstico y se inicia el tratamiento, y el número de casos que debutan antes de la obtención de los resultados del cribado.

Existe evidencia suficiente que indica que el diagnóstico y tratamiento precoz en fase asintomática previene las consecuencias clínicas de la enfermedad, especialmente las secuelas oculares y vasculares. Además, destaca que si existe una buena adherencia al tratamiento, en especial a las restricciones en la dieta, y buen control bioquímico de los niveles de tHcy, Met y otros aminoácidos esenciales, se previene la morbilidad asociada y se alcanza un desarrollo intelectual normal. Sin embargo, en los pacientes que han desarrollado clínica y se diagnostican de forma tardía en la infancia, el tratamiento no revierte los daños ya causados, sino que se centra en prevenir el desarrollo de complicaciones mayores (42, 73, 85, 86).

En la tabla 34 se presentan los intervalos de tiempo (en días de vida) entre la fecha de nacimiento y la comunicación del resultado sobre primera y segunda muestra válida (ITR1, ITRF), el intervalo entre la comunicación del resultado y la derivación a la unidad de seguimiento (ITRUS) y la edad a la que se inicia el tratamiento.

Tabla 34. HCY (CBS): Edad en días de vida a la que se inicia el tratamiento

Estudio	Indicadores generals del programa			Indicador específico
	Nacim-Resul 1ª (ITR1, P95/P99)	Nacim-Resul 2ª (ITRF, P95/P99)	Resul-Seguim (ITRUS, P95/P99)	Inicio tratamiento[a]
Aragón 2017	11-14	24-25	0	-
Castilla-La Mancha 2016-2017	20-23[b]	0	14.5[b]	NI
Cataluña 2016-2017	12-17	31-32[b]	1	NI
La Rioja 2017	13-14	NI	0	-
País Vasco 2016-2017	8-10[b]	13.5-13.5[b]	0	13-16
NBS UK (11)	8			9
INS Portugal (13)	9.3			10

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas**: NI: no informa. P99: percentil 99; ITR1: Intervalo tiempo en días entre el nacimiento y comunicación del resultado sobre primera muestra; ITRF: Intervalo tiempo en días entre el nacimiento y comunicación resultado cuando se solicita segunda muestra; ITRUS; intervalo tiempo en días entre comunicación del resultado y envio a la unidad de seguimiento.
[a]: se indica la edad a la que iniciaron tratamiento los casos identificados en el piloto. [b]: media.

Según la información proporcionada por el estudio piloto, el primer resultado válido sobre la primera muestra se obtiene entre los 10 y 17 días

de vida, destacando Castilla La Mancha que alcanza los 23, y en caso de solicitar una segunda muestra aumenta a los 25-32 días. En base al objetivo de calidad establecido para el Programa de Cribado Neonatal del SNS, solo el País Vasco cumpliría con estos indicadores de calidad (ITR1, TIRF), ya que comunica los resultados sobre primera y segunda muestra válida antes de los primeros 10 y 20 días de vida. De forma general, el mismo día de la detección el laboratorio comunica el resultado a la unidad de seguimiento para iniciar tratamiento (anexo 3).

Con respecto a la edad de inicio del tratamiento, solo se dispone de la información procedente de los 2 casos detectados en el País Vasco. En ambos casos fue necesario solicitar una segunda muestra, ninguno debutó antes de obtener los resultados de la prueba e iniciaron tratamiento a los 13 y 16 días de vida. Presentaron buen pronóstico y estuvieron clínicamente controlados, aunque se desconocen los fenotipos de la enfermedad. A nivel internacional, los programas de cribado de Reino Unido y Portugal inician tratamiento con anterioridad, a los 9-10 días de vida. En 2004 se diagnosticó en Galicia por MS/MS un caso de HCY (CBS) antes de cualquier episodio agudo de la enfermedad que fue confirmado a los 29 días de vida. Inició tratamiento en periodo neonatal y tras un seguimiento de 9 años permanecía asintomático y clínicamente controlado. Resultados similares se obtuvieron en Portugal en otros dos RN que igualmente fueron asintomáticos al diagnóstico y confirmados a los 14 y 22 día de vida. Iniciaron tratamiento en periodo neonatal, y a los 9 años de edad permanecían asintomáticos y clínicamente controlados (89).

De forma general y en base a los datos analizados en esta revisión, se observa que el inicio del tratamiento de los casos de HCY (CBS) detectados por MS/MS se realiza de media, entorno a los 13 días de vida, intervalo de tiempo que parece suficiente para evitar posibles daños en los RN.

8 Conclusiones finales

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo			
Principio de cribado		**Respuesta**	**Cumplimiento**
Enfermedad	¿Es la enfermedad a cribar un problema para la salud?	Los errores congénitos del metabolismo son patologías de gran complejidad diagnóstica y pronóstica, generalmente de carácter crónico y progresivo que con frecuencia presentan una elevada morbimortalidad y un alto grado de discapacidad.	
		MSUD: A nivel mundial, los programas de cribado estiman una incidencia aproximada de 1 caso por cada 122 000 nacimientos, aunque con ciertas variaciones étnicas. En España, durante el periodo 2001-2016 se detectaron 23 casos de MSUD, mostrando una tasa de detección de 1:106 500 RN. En la forma clásica de la enfermedad (75-80 % de los casos) puede aparecer cetoacidosis, letargia e hipotonía en los primeros días de vida, que sin tratamiento pueden conducir al coma y muerte en pocos días. A lo largo de la vida, los pacientes pueden presentar crisis metabólicas, y de adultos, discapacidad intelectual y trastornos del movimiento. En otros fenotipos pueden existir retraso psicomotor y del desarrollo. La forma clásica de la MSUD presenta una elevada morbi-mortalidad, en la que los pacientes sin tratamiento fallecen en las primeras semanas de vida. La nueva evidencia encontrada refuerza las conclusiones previas (1).	√
		IVA: La prevalencia de la enfermedad es variable y se estima que oscila entre 1:62 500 RN en Alemania y 1:250 000 RN en Canadá, Australia o EUA, y la incidencia aproximada es de 1 caso por cada 126 000 RN. Durante el periodo 2001-2016 se identificaron en España 21 casos de IVA con una tasa de detección de 1.05 / 100 000 RN. La presentación clínica de la IVA es variable, de forma aguda neonatal a crónica intermitente, pudiendo presentar crisis metabólicas de descompensación y encefalopatía en cualquier momento entre la primera semana de vida y la adolescencia, provocadas por situaciones de estrés metabólico que pueden conducir al coma y la muerte. Sin tratamiento, la mortalidad en el periodo neonatal es elevada, disminuyendo con la edad la frecuencia de las descompensaciones metabólicas. Se sugiere la existencia de una relación inversa entre la edad al diagnóstico y el estado cognitivo (cociente intelectual y habilidades del aprendizaje). La nueva evidencia localizada refuerza las conclusiones previas (1).	√
		HCY (CBS): Se estima una incidencia mundial de 1 caso por cada 546 000 nacimientos y con grandes variaciones étnicas y geográficas, destacando especialmente Qatar como la región de mayor incidencia en el mundo (1/1 8000 RN). En España, durante el periodo 2001-2016 se identificaron 14 casos de HCY (CBS), mostrando una tasa de detección de 1:169 577 RN. El espectro clínico, la edad de presentación y la progresión de la enfermedad son muy variables, desde enfermedad multisistémica grave de inicio en la infancia-adolescencia, a formas asintomáticas hasta alcanzar la edad adulta. El cuadro clínico característico afecta principalmente al sistema ocular, esquelético, nervioso central y vascular, siendo los síntomas y signos más característicos la subluxación del cristalino, miopía elevada, osteoporosis, tromboembolismos y discapacidad intelectual. Aunque la subluxación del cristalino puede orientar al diagnóstico, ningún síntoma es patognómico y solo sirven para orientar hacia un diagnóstico de sospecha. Esta heterogeneidad hace que el diagnóstico sea difícil y a menudo tardío, cuando el daño ya es irreversible. Sin tratamiento, cerca del 50% de los pacientes resistentes a la piridoxina presentan complicaciones vasculares antes de los 30 años, pudiendo fallecer el 25 % generalmente por episodios tromboembólicos.	√

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo			
Principio de cribado		**Respuesta**	**Cumplimiento**
Enfermedad	¿La enfermedad tiene criterios diagnósticos bien definidos? ¿Se conoce bien la historia natural de la enfermedad?	**MSUD:** La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce es una deficiencia del complejo enzimático mitocondrial BCKD de herencia autosómica recesiva y gran diversidad en su presentación clínica y bioquímica. En función de la edad de comienzo, la gravedad clínica, la tolerancia a las proteínas de la dieta, la respuesta a la administración de tiamina y la actividad enzimática residual, se clasifica en 5 fenotipos: en la forma clásica o neonatal grave, los síntomas y signos suelen aparecer en los primeros días de vida y sin tratamiento los RN fallecen a los 7-10 días de vida. Pasado el período neonatal, las situaciones de estrés pueden precipitar crisis metabólicas. En la forma intermedia los niños comienzan a presentar síntomas neurológicos progresivos de retraso psicomotor y del desarrollo entre los 5-6 meses y a los 6-7 años de edad. En la forma intermitente, los pacientes tienen un crecimiento y desarrollo psicomotor normales durante la infancia y las crisis metabólicas pueden aparecer a cualquier edad. En la forma sensible a la tiamina, los pacientes no presentan síntomas en el periodo neonatal y su presentación es similar a la forma intermedia, sin crisis de encefalopatía aguda, y predominando el retraso psicomotor, observándose una buena respuesta a la administración de dosis farmacológicas de tiamina. La deficiencia de la subunidad E3 del complejo enzimático BCKD es muy poco frecuente y los síntomas suelen comenzar hacia el segundo mes de vida, con deterioro neurológico progresivo. La sospecha diagnóstica se realiza mediante el análisis de aminoácidos en sangre y orina, y de cetoácidos en orina. Los pacientes presentan marcadas elevaciones de BCAA, en especial de leucina, siendo la elevación de Allo-Ile patognómica de la enfermedad. La confirmación se realiza mediante la secuenciación genética de los genes que codifican las diferentes subunidades del complejo enzimático BCKD. La nueva evidencia encontrada refuerza las conclusiones previas (1).	√
		IVA: Es una deficiencia del enzima isovaleril-CoA deshidrogenasa (IVD) que cataboliza el tercer paso de la degradación de la leucina, se hereda de forma autosómica recesiva y se conocen varios fenotipos: neonatal agudo que debuta con una crisis de acidosis y encefalopatía en la primera semana de vida; crónico intermitente que se presenta a partir del primer año de vida y cursa con retraso psicomotor, mental y del desarrollo y, un fenotipo benigno en el que los pacientes permanecen asintomáticos sin tratamiento. La sospecha diagnóstica se realiza mediante pruebas bioquímicas (análisis de ácidos orgánicos en orina), siendo patognómica la presencia en orina de isovalerilglicina (IVG). La confirmación se realiza mediante análisis genético (mutaciones en *IVD*) y estudio de la actividad enzimática de *IVD* en fibroblastos. La nueva evidencia encontrada refuerza las conclusiones previas (1).	√
		HCY (CBS): la homocistinuria clásica es una deficiencia congénita del enzima CβS que afecta al metabolismo de la metionina (Met) y se hereda de forma autosómica recesiva. Se conocen dos fenotipos de la enfermedad en función de la respuesta a la piridoxina (vitamina B6): la no sensible o resistente que es la forma más grave y la sensible o dependiente de B6 que es más leve. La sospecha diagnóstica se realiza en base a la clínica presente y a pruebas bioquímicas, a través de la cuantificación de los niveles plasmáticos de homocisteína total y metionina. También se puede observar homocistina detectable en orina. La confirmación se realiza mediante el estudio genético de *CBS* y el análisis de la actividad enzimática de CβS en fibroblastos cultivados. La nueva evidencia encontrada refuerza las conclusiones previas (1).	√

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo			
Principio de cribado		**Respuesta**	**Cumplimiento**
Enfermedad	¿Existe un periodo de latencia detectable presente en más del 80 % de los casos y lo suficientemente largo como que el programa de cribado pueda alcanzar el beneficio esperado en la intervención?	**MSUD:** En la forma clásica o neonatal grave los síntomas aparecen en los primeros días de vida. Con una ingesta proteica normal, las elevadas concentraciones de BCAA y de Allo-Ile son detectables a las 12-24 horas. A los 2-3 días pueden desarrollar cetoacidosis y posteriormente letargia, hipotonía y movimientos de "boxeo y pedaleo" que sin tratamiento pueden conducir al coma y la muerte en 7-10 días. En la forma intermedia la presentación clínica es variable entre los 5-6 meses de vida y los 6 - 7 años de edad. En la forma intermitente, los pacientes tienen un crecimiento y desarrollo psicomotor normales durante la infancia, pero las crisis metabólicas pueden aparecer a cualquier edad. En la forma sensible a la tiamina no suelen presentarse síntomas en el periodo neonatal y su presentación es similar a la forma intermedia. La evidencia es escasa y procede principalmente del estudio piloto, en el que se indica que el 60 % de los casos detectados por cribado fueron asintomáticos al diagnóstico (3/5) y el 40 % debutó antes de obtener los resultados de la prueba (2/5). El intervalo de tiempo entre la fecha de nacimiento y la confirmación del resultado fueron 8 días y el tratamiento se inició a los 8 y 13 días de vida. En el marco del programa gallego, entre 2001 y 2016 se diagnosticaron 9 casos de MSUD: el 55 % (5/9) fueron asintomáticos al diagnóstico e incluyó 3 fenotipos clásicos y 2 intermedios y el 44 % (4/9) debutaron antes del cribado (3 fenotipos clásicos y uno desconocido por éxitus). En 2 RN la clínica fue severa y fueron ingresados a los 5 y 7 días de vida falleciendo uno a los 9 días de vida. En el programa de Al-Jasmi, se identificaron 6 casos de MSUD. En dos de ellos se retrasó la prueba de cribado, realizándose a los 10 y 21 días de vida. Uno debutó a los 11 días y falleció en poco tiempo y el otro fue sometido a un trasplante hepático. De forma general y en base a los datos analizados, se indica que cerca del 60 % de los casos identificados son asintomáticos al diagnóstico y el tratamiento se inicia entre los 8 y 19 días de vida. Estos resultados proceden de un escaso número de pacientes por lo que deben ser interpretados con precaución.	≈
		IVA: evidencia retrospectiva indica que los casos sintomáticos más graves, que fallecen durante la primera crisis metabólica debutan a edades muy tempranas, entre 4 y 7 días de vida aproximadamente, antes de la obtención de los resultados de la prueba de cribado, que en el contexto del estudio piloto oscila entre los 10 y los 35 días de vida sobre primera muestra (nivel óptimo, P99). De forma general, y en base a los datos disponibles analizados, se indica que el 100 % de los casos identificados por cribado fueron asintomáticos al diagnóstico, iniciaron tratamiento entre los 8 y 13 días de vida (en el contexto nacional) y entre los 8 y 19 días de vida a nivel internacional. Todos los RN sobrevivieron y presentaron buen estado neurológico y cognitivo, aunque se sospecha de un posible sobrediagnóstico de las formas más leves o asintomáticas de la enfermedad. Solo se conoce el fenotipo del 24 % de los casos (19/79), representando las formas neonatales agudas el 11 % (9/79) y las formas medias o intermitentes el 13 % (10/79). Estos resultados proceden de un escaso número de pacientes, desconociendo la mayoría de los fenotipos de enfermedad identificados. Además, se indica que el espectro fenotípico detectado por cribado incluye mayor número de formas leves/benignas, por lo que estos resultados deben ser interpretados con cautela.	×
		HCY (CBS): la clínica se hace evidente en la infancia (2º-3er año de vida), por lo que la detección precoz en el periodo neonatal permite iniciar tratamiento antes de que se manifiesten los síntomas de la enfermedad o se produzcan secuelas irreversibles. Existe evidencia suficiente que indica que el diagnóstico y tratamiento precoz en fase asintomática previene las consecuencias clínicas de la enfermedad, especialmente las secuelas oculares y vasculares. Se indica que el inicio del tratamiento de los casos identificados se realiza de media entorno a los 13 días de vida, intervalo de tiempo que parece suficiente para prevenir la morbilidad. De los 17 casos identificados, 2 RN fueron asintomáticos al diagnóstico, iniciaron tratamiento a los 13 y 16 días de vida y presentaron buen pronóstico (dato procedente del País Vasco).	√
	¿Cuáles son las medidas de prevención y control de la enfermedad que están implantadas, y en qué grado?	Al tratarse de enfermedades de herencia autosómica recesiva, una posible medida de prevención sería la identificación de portadores en áreas de alto riesgo o de portadores en las familias con pacientes afectados, el consejo genético y el diagnóstico prenatal en las familias en las que se ha identificado la mutación causante de la enfermedad. En este sentido, un estudio permitió el diagnóstico prenatal de un caso de MSUD gracias a la historia familiar (22).	NA

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo			
Principio de cribado		**Respuesta**	**Cumplimiento**
Prueba de cribado	¿Existe una prueba inicial de cribado simple y segura?	El proceso de cribado consiste en la obtención y análisis de una muestra de sangre del talón del RN. La obtención de la muestra es segura y sencilla, mientras que el proceso analítico es complejo y requiere el consenso de un algoritmo y protocolo de cribado: puntos de corte específicos para cada población, manejo de recién nacidos prematuros, pruebas de segundo nivel, entre otros. Dicho protocolo condicionará la sensibilidad y especificidad de la prueba.	√
	¿Es la prueba válida, fiable y eficiente?	**MSUD:** el cribado se realiza mediante MS/MS sin derivatización, a través de la cuantificación del perfil de BCAA que incluye Leu, Ile y Val en la muestra de sangre seca impregnada en papel. Sin embargo, dado que la Leu, Ile, Allo-Ile y OHPro presentan la misma relación masa/carga, con esta tecnología no es posible diferenciarlas y el resultado obtenido es la suma de todas ellas (Xle). Para mejorar la eficacia diagnóstica y reducir el número de FP, algunos programas examinan diferentes cocientes basados en Xle (como Xle/Phe o Xle/Ala) y/o realizan una prueba de segundo nivel basada en la determinación de la presencia de Allo-Ile (patognómica de la enfermedad). Entre las fuentes potenciales de FP se indican los incrementos de OHPro debidos a una hidroxiprolinemia benigna o las elevaciones de Leu procedentes de neonatos que cursan con cetoacidosis o afectados por otras condiciones como la galactosemia u otras enfermedades hepáticas. En el cribado de la MSUD existe consenso en el método de detección (MS/MS), observando cierta variabilidad en los biomarcadores (primarios y secundarios) y umbrales de corte, así como en la determinación de la presencia de Allo-Ile como biomarcador de segundo nivel. En el marco del estudio piloto existe consenso en cuanto a la determinación de Xle y Val como biomarcadores primarios, y un alto grado de variabilidad con respecto a la utilización de ratios basados en Xle y la utilización de Allo-Ile como prueba de segundo nivel. En cuanto al rendimiento de la prueba, la evidencia es escasa y procede de 5 estudios que representaron el 34 % de los RN incluidos en esta revisión. De forma global, la sensibilidad fue próxima al 100 % (dato procedente de 2 estudios), oscilando en el resto entre el 67 % y el 90 % debido a la obtención de 4 FN. La especificidad fue próxima al 100 % (dato procedente de 2 estudios) y el VPP obtuvo un valor global próximo al 7.2 %, aunque muy variable desde el 1.8-9 % hasta el 60 % debido a los FP. El porcentaje de FP detectados en cualquiera de las etapas del programa fue del 0.010 %. En el marco del estudio piloto el porcentaje de FP fue del 0.072 %, de los cuales cerca del 99 % fueron sobre la primera muestra (FP1). En base a la definición de VPP recogida en el SICN del SNS, el VPP del estudio piloto fue menor del 1 %, y si solo se consideran los casos derivados a confirmación (FP2), el VPP aumenta hasta el 20 %. El porcentaje de solicitud de nueva muestra para la MSUD dentro del estudio piloto fue del 0.07 % que, en base a los niveles óptimo y aceptable establecidos para este indicador, cumpliría con el objetivo de calidad. Estos resultados proceden de estudios de baja-moderada calidad metodológica y en ocasiones de programas piloto que realizan modificaciones en sus protocolos y algoritmos de cribado a lo largo del desarrollo del mismo, por lo que deben interpretarse con precaución. La nueva evidencia localizada no solventa las incertidumbres recogidas en el informe previo de evaluación realizado en 2013.	≈

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo			
Principio de cribado		**Respuesta**	**Cumplimiento**
Prueba de cribado	¿Es la prueba válida, fiable y eficiente?	**IVA:** en el cribado por MS/MS de la IVA se utiliza como biomarcador primario la isovalerilcarnitina (C5), siendo habitual utilizar como biomarcadores secundarios diferentes ratios basados en C5. Dado que el MS/MS no permite diferenciar los isómeros de C5, 2-metilbutirilcarnitina, pivaloilcarnitina o valerilcarnitina, para mejorar la eficacia diagnóstica y reducir los FP, algunos programas utilizan pruebas de segundo nivel, como la determinación de la presencia en orina de isovalerilglicina (patognómica de la enfermedad) y de otros ácidos orgánicos (como 3 y 4 OH-isovalérico o 2-metilbutirilcarnitina). Como fuentes potenciales de FP se indican además de patologías que cursen con una elevación de C5 como la acidemia glutárica tipo II, la deficiencia de 2-metilbutiril-CoA deshidrogenasa, la exposición a cremas para el cuidado del pezón o antibióticos que contengan derivados del ácido piválico. En el proceso de cribado de la IVA existe consenso en la utilización de la C5 como marcador primario, aunque con cierta variabilidad en el umbral de corte y, una gran heterogeneidad en la utilización de biomarcadores secundarios y pruebas de segundo nivel. Una situación similar se observa en el marco del estudio piloto. La evidencia es limitada y procede de 6 estudios que representaron el 34 % de la población total, por lo que debe ser interpretada con precaución. La sensibilidad de la prueba de cribado fue próxima al 100 % ya que no se registraron FN, con una especificidad cercana al 100 % y un porcentaje específico de rellamada del 0.0023 %. El porcentaje de FP detectado en cualquiera de las etapas del programa fue del 0.018 % aunque con grandes variaciones entre los estudios que aumenta en la imprecisión del VPP. El VPP fue próximo al 6 % cuando en la estimación se incluyen los diagnósticos de las formas clásicas (neonatales graves) y variantes (fenotipos más leves), y al excluir los fenotipos variantes, el VPP se reduce al 4 % o 1.5 % en función del escenario elegido (se asume que los VP en los que se especifica el fenotipo son formas graves o intermedias). En el contexto del estudio piloto el porcentaje FP fue del 0.120 % siendo el VPP obtenido < 1 %, y si solo se consideran los casos derivados a confirmación (FP2), el VPP asciende al 12.5 %. Ninguna CC. AA. especificó el fenotipo de los VP, por lo que asumimos que el VPP estimado incluye las formas clásicas y variantes de la enfermedad. El porcentaje de solicitud de segunda muestra fue del 0.023 % que, en base a los niveles óptimo y aceptable establecidos para este indicador, cumpliría con el objetivo de calidad. Estos resultados proceden de estudios de baja a moderada calidad metodológica y en ocasiones de programas piloto que realizan modificaciones en sus protocolos y algoritmos de cribado a lo largo del desarrollo del mismo, por lo que deben interpretarse con precaución. La nueva evidencia localizada no solventa las incertidumbres recogidas en el informe previo de evaluación realizado en 2013, por lo que las conclusiones apuntan en la misma dirección.	≈
		HCY (CBS): La sensibilidad de la metionina como marcador primario es limitada y muy variable dependiendo del umbral de corte utilizado. El fenotipo sensible a la piridoxina no suele ser detectado en la prueba de cribado realizada al nacer, ya que en las primeras horas de vida el nivel de metionina no suele estar alterado. Esto representa una limitación del método. En la actualidad, el cribado de la HCY (CBS) se realiza por MS/MS mediante la cuantificación del nivel de metionina (marcador primario). Como este biomarcador no es patognómico, para mejorar el rendimiento de la prueba y reducir el número de FP se recomienda utilizar la ratio Met/Phe (marcador secundario) y la concentración de tHcy (homocistinuria total) en una prueba de segundo nivel. Entre las fuentes potenciales de FP se incluyen hipermetionemias secundarias (enfermedad hepática asociada a tirosinemia tipo I o galactosemia, nutrición parenteral, prematuridad al nacer), deficiencias de transcobalamina II o alteraciones de los receptores de vitamina B12, entre los más frecuentes. En el proceso de cribado de la HCY (CBS) existe consenso en la utilización de la Met como biomarcador primario, y una gran heterogeneidad en la utilización de biomarcadores secundarios (ratio Met/Phe) y pruebas de segundo nivel (tHcy). A nivel nacional, en el contexto del estudio piloto se observa una situación más homogénea en la elección de los biomarcadores primarios y secundarios y umbrales de corte, pero solo 2 CC. AA. incorporan la tHcy en una prueba de segundo nivel. La evidencia disponible sobre la eficacia diagnóstica de la prueba fue muy limitada. Tanto la sensibilidad como la especificidad fueron muy variables y dependientes del umbral de corte de la Met y del análisis de la tHcy en una prueba de segundo nivel. El porcentaje FP detectado en cualquiera de las etapas del programa fue del 0.018 % mostrando con grandes variaciones entre los estudios, lo que aumenta la incertidumbre del VPP que fue del 2.17 %. En el contexto del estudio piloto el porcentaje de FP fue del 0.095 %, en su mayoría sobre primera muestra y el VPP del 2.37 %. El porcentaje de rellamada fue del 0.097 % que, en base a los niveles óptimo y aceptable establecidos para este indicador, cumpliría con el objetivo de calidad. Estos resultados proceden de estudios de baja calidad metodológica y en ocasiones de programas piloto que realizan modificaciones en sus protocolos y algoritmos de cribado a lo largo del desarrollo del mismo, por lo que deben interpretarse con precaución. La nueva evidencia localizada no solventa las incertidumbres recogidas en el informe previo de evaluación realizado en 2013.	≈

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo			
Principio de cribado		**Respuesta**	**Cumplimiento**
Prueba de cribado	¿Existen datos preliminares sobre la aceptabilidad de la prueba de cribado en la población diana?	Uno de los factores que determina la efectividad de un programa es la tasa de participación que indica el grado de aceptabilidad del cribado por parte de la población. Asumiendo una cobertura del 100 %, la aceptación del programa de cribado neonatal fue óptima, con tasas de participación en el estudio piloto que superaron el 99.5 % en todas las CC. AA. Además, el hecho de que la muestra de sangre de talón se recoge de forma rutinaria para el cribado de otras enfermedades congénitas, y de que su obtención es sencilla y segura facilita su participación.	√
	¿Son explícitos los criterios para seleccionar las mutaciones a cribar?	Las pruebas de cribado de las tres metabolopatías no están basadas en el cribado de mutaciones sino en la determinación de metabolitos biomarcadores.	NA
	¿Existe acuerdo basado en la evidencia científica sobre el proceso diagnóstico de los resultados positivos a la prueba de cribado y el tratamiento de las personas con diagnóstico definitivo?	**MSUD:** Si. El diagnóstico se realiza mediante el análisis de BCAA y cetoácidos en plasma y orina, siendo importante la detección de Allo-Ile en plasma. La confirmación se realiza mediante secuenciación genética. El tratamiento de la fase aguda se centra en la reducción de las altas concentraciones de BCAA, disminución del catabolismo e incremento del anabolismo, junto a un apoyo nutricional adecuado mediante restricciones dietéticas de estos BCAA y aporte de alimentos de bajo contenido proteico. Entre las medidas indicadas para reducir los niveles de BCAA se incluyen técnicas extracorpóreas de depuración (hemodiálisis, hemodiafiltración) o medidas menos agresivas como la nutrición parenteral y/o enteral con sonda nasogástrica. En la fase de mantenimiento, el objetivo del tratamiento se centra en conseguir un estado nutricional normal con la prevención de deficiencias de macro y micro nutrientes, mantener un crecimiento adecuado, evitar las crisis de descompensación y, en su caso, detectarlas precozmente. Además, y para todas las formas de la MSUD, se recomienda la suplementación con tiamina para prevenir deficiencias crónicas en el cerebro. Otras opciones de tratamiento incluyen el trasplante hepático que debe ser valorado individualmente, así como la utilización de norleucina, fenilbutirato de sodio, antioxidantes y carnitina, aunque los datos existentes son limitados (27, 31, 90). La evidencia localizada refuerza la conclusión previa (1).	√
		IVA: Si. La sospecha diagnóstica se realiza mediante pruebas bioquímicas (análisis de ácidos orgánicos en orina), siendo patognómica la presencia en orina de isovalerilglicina (IVG). La confirmación se realiza mediante análisis genético (mutaciones en *IVD*) y estudio de la actividad enzimática de *IVD* en fibroblastos. El tratamiento se centra en prevenir las descompensaciones metabólicas y la acumulación de metabolitos tóxicos, así como en reducir la formación de dichos metabolitos procedentes del catabolismo de la leucina. El tratamiento de la fase aguda consiste en reducir el aporte proteico mediante fórmulas libres de leucina y enriquecidas con micronutrientes, aumentar el aporte energético un 20 % - 30 % por encima de las necesidades habituales e iniciar tratamiento detoxificador con la administración de glicina y carnitina. El tratamiento no protege frente a la aparición de crisis de encefalopatía, por lo que en situaciones de alto estrés catabólico (infección, cirugía, entre otros) se recomienda comenzar de inmediato el tratamiento para evitar daños cerebrales. La evidencia localizada refuerza la conclusión previa (1).	√
		HCY (CBS): Si. El diagnóstico se realiza mediante el análisis del nivel tHcy en plasma. Además, se puede observar un aumento del nivel de homocistina y metionina en plasma y homocistina detectable en orina. Son confirmatorios el estudio genético de *CBS* y el análisis de la actividad enzimática de CβS en fibroblastos cultivados. En los pacientes diagnosticados de forma precoz al nacer, el objetivo del tratamiento se centra en la prevención de la morbilidad asociada para asegurar un crecimiento y desarrollo normales mientras que, si el diagnóstico es tardío y ya se han producido daños, se centrará en la prevención de complicaciones mayores. Entre las opciones terapéuticas disponibles se incluyen el tratamiento con B6 (solo para el fenotipo sensible) y el tratamiento dietético (restricción proteica de Met y fórmulas enriquecidas libres de Met), la suplementación con folato (vitamina B9) y/o cobalamina (vitamina B12) y/o betaína (para los fenotipos resistentes a B6). La evidencia localizada refuerza la conclusión previa (1).	√

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo			
Principio de cribado		**Respuesta**	**Cumplimiento**
Tratamiento	¿Existe una intervención terapéutica o preventiva efectiva que suponga una mejora del pronóstico de la enfermedad, en cuanto a supervivencia y/o calidad de vida, y que sea más efectiva si se aplica en fase de latencia que en fase sintomática?	**MSUD:** El pronóstico de los pacientes afectados depende en gran medida del fenotipo de la enfermedad y del tiempo de exposición a altas concentraciones de BCAA en sangre, especialmente de Leu por ser el más neurotóxico. Existe evidencia que indica que los pacientes sometidos a cribado neonatal, presentan menores niveles de Leu en el momento del diagnóstico que los pacientes diagnosticados clínicamente, y de que el inicio precoz del tratamiento de detoxificación previene la aparición de crisis de encefalopatía y mejora los resultados clínicos, especialmente su desarrollo intelectual (1). En Galicia, entre 2013 y 2016 se detectaron por cribado 4 RN con fenotipo clásico, de los cuales, 2 presentaron clínica antes de la obtención de los resultados de la prueba, y en los que la administración precoz del tratamiento, permitió una evolución favorable.	√
		IVA: El pronóstico de los pacientes depende de diversos factores como el fenotipo de la enfermedad, la actividad enzimática residual, la edad a la que debutan o la gravedad de las descompensaciones metabólicas, entre otros. Se indica que el diagnóstico y tratamiento precoz de las formas neonatales agudas reduce la frecuencia de las crisis metabólicas y administrado en fase asintomática y en edades tempranas mejora los resultados neurológicos y cognitivos. Además, se sugiere la existencia de una relación inversa entre la edad al diagnóstico y la evolución cognitiva, considerando que la acumulación crónica y persistente de C5 es neurológicamente más dañina que la aguda. Sin embargo, evidencia indirecta procedente de la comparación de pacientes diagnosticados mediante cribado neonatal o selectivo indica que con el cribado neonatal se reduce la edad al diagnóstico (7 vs 18 días de vida) y que mayor porcentaje de pacientes permanecen asintomáticos antes de la obtención del resultado de la prueba, mostrando una tendencia más favorable en la evolución clínica, pero cuando se excluyen los fenotipos medios de la enfermedad esta diferencia en el pronóstico desaparece (53, 71). En el contexto del estudio piloto, se indica que el primer resultado válido sobre la primera muestra se obtiene entre los 10 y los 35 días de vida (ITR1, P99), existiendo gran homogeneidad en la edad de inicio del tratamiento, que oscila entre los 8 y los 13 días de vida. En el País Vasco se diagnosticaron 3 casos a los 4 y 6 días de vida, que iniciaron tratamiento entre los 8 y 10 días de vida, y en el programa gallego se identificó un caso a los 10 días de vida que inició tratamiento a los 13 días de vida. Todos ellos, fueron asintomáticos y presentaron buen estado de salud, aunque se desconoce el fenotipo concreto de los casos. Aunque todos los VP detectados en esta revisión fueron asintomáticos al diagnóstico, se sospecha de un posible sobrediagnóstico y sobreestimación del efecto del cribado por el posible aumento de casos con fenotipo leve/intermitente. Por otro lado, estudios recientes no encuentran diferencias significativas entre los RN detectados por cribado neonatal o mediante clínica en la infancia, existiendo un alto grado de incertidumbre al respecto.	≈

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo			
Principio de cribado		**Respuesta**	**Cumplimiento**
Tratamiento	¿Existe una intervención terapéutica o preventiva efectiva que suponga una mejora del pronóstico de la enfermedad, en cuanto a supervivencia y/o calidad de vida, y que sea más efectiva si se aplica en fase de latencia que en fase sintomática?	**HCY (CBS):** Si. El pronóstico de la enfermedad depende del fenotipo de la enfermedad, del inicio precoz y adherencia al tratamiento y de la edad de detección. Sin tratamiento, la supervivencia de los pacientes es reducida, aumentando el riesgo de complicaciones con la edad, siendo las complicaciones vasculares la principal causa de morbimortalidad. Cerca del 50 % de los pacientes resistentes a B6 presentan complicaciones vasculares antes de los 30 años de edad, pudiendo fallecer el 25% por eventos tromboembólicos. Existe evidencia suficiente que indica que el diagnóstico y tratamiento precoz en fase asintomática previene las consecuencias clínicas de la enfermedad, especialmente las oculares y vasculares. Se destaca la importancia de la adherencia al tratamiento, en especial a las restricciones dietéticas, que unido a un buen control bioquímico de los niveles de tHcy, Met y otros aminoácidos esenciales, consigue prevenir la morbilidad asociada y alcanzar un desarrollo normal. En el contexto del estudio piloto, se indica que el primer resultado válido sobre primera muestra se obtiene entre los 10 y 17 días de vida (alcanzando los 23 días Castilla La Mancha), y en caso de solicitar segunda muestra aumenta a 25-32 días. En el País Vasco se diagnosticaron 2 casos de enfermedad a los 7 y 11 días de vida (sobre 2ª muestra). Fueron asintomáticos al diagnóstico, iniciaron tratamiento en periodo neonatal (16 y 13 días de vida respectivamente) y presentaron buen estado de salud. En 2004 se detectó en Galicia por MS/MS un caso de enfermedad antes de cualquier episodio agudo de la enfermedad que se confirmó a los 29 días de vida. Inició tratamiento en periodo neonatal y tras 9 años de seguimiento permaneció asintomático y clínicamente controlado.	√
	¿Cuál es la atención sanitaria habitual que se ofrece a ese problema de salud?	Tras el diagnóstico de la enfermedad se suelen realizar estudios de neuroimagen (TC y/o RM), valoración antropométrica y evaluación del desarrollo cognitivo y psicomotor del niño. El tratamiento dietético se suele iniciar de forma precoz y tiene como objetivo reducir los niveles de los metabolitos tóxicos. También se establecen medidas de prevención de crisis ante situaciones de estrés metabólico y un seguimiento a largo plazo de la evolución de los pacientes. En nuestro sistema sanitario, los casos identificados por el laboratorio, son derivados de inmediato a las unidades de seguimiento y tratamiento, independientemente de que presenten clínica o no.	√
Programa de cribado	¿Existe evidencia científica de suficiente calidad sobre la eficacia del cribado en cuanto a reducción de la mortalidad o morbilidad?	El principal objetivo del cribado es mejorar la morbimortalidad del lactante sometido a la prueba. Debido a que las enfermedades evaluadas presentan una baja incidencia, es complejo la realización de ECA que evalúen la eficacia de los programas de cribado. Además, de un número insuficiente de pacientes para conseguir una adecuada potencia estadística, cabrían plantearse conflictos éticos debido a la asignación de pacientes a un grupo control sin cribado, conocidas las ventajas de una detección precoz. Por estas razones, la evidencia existente es de carácter observacional, existiendo escasa información sobre los posibles beneficios a largo plazo.	
		MSUD: La evidencia sobre el impacto del cribado en la mortalidad es muy limitada, de carácter indirecto y estudios observacionales. En el programa gallego de cribado (2011-2016), cuatro RN debutaron antes de obtener los resultados de la prueba: tres presentaban fenotipo clásico y fueron controlados clínicamente y el cuarto falleció al noveno día de vida (fenotipo desconocido). Además, se detectaron otros 5 RN asintomáticos al diagnóstico (3 fenotipos clásicos y 2 intermedios) que presentaron buena evolución. Por otra parte, en el programa de los Emiratos Árabes, se diagnosticaron por cribado 4 casos asintomáticos que presentaron buen pronóstico y 2 por clínica (la prueba de cribado no se realizó al nacer). Uno de ellos debutó a los 11 días de vida, fue diagnosticado a los 21 días y falleció en poco tiempo, y el otro se diagnosticó a los 10 días de vida y sobrevivió tras someterse a un trasplante hepático. En términos de morbilidad, existe evidencia directa de que el cribado neonatal permite que los niveles de Leu en el momento del diagnóstico sean menores que si este se realiza por clínica. Esto permite que los cocientes intelectuales sean significativamente mayores y evita en muchos casos la aparición de crisis de encefalopatía neonatal. También hay evidencia directa de mejores resultados si la enfermedad es diagnosticada antes de la aparición de los síntomas y de una relación inversa entre el cociente intelectual alcanzado en la infancia y la edad del diagnóstico. Evidencia indirecta muestra que la edad de diagnóstico es predictor del coeficiente de inteligencia alcanzado en la edad adulta (1).	√

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo			
Principio de cribado		**Respuesta**	**Cumplimiento**
Programa de cribado	¿Existe evidencia científica de suficiente calidad sobre la eficacia del cribado en cuanto a reducción de la mortalidad o morbilidad?	**IVA:** no hay evidencia suficiente que demuestre que el cribado neonatal de la IVA reduzca la mortalidad temprana en los pacientes afectados por las formas neonatales agudas de la enfermedad ni diferencias significativas en la morbilidad de los RN identificados por cribado neonatal o mediante clínica. Comparado con el cribado selectivo, en términos de mejora del pronóstico, parece existir una tendencia a favor del cribado neonatal, pero al excluir los fenotipos leves/intermitentes esta tendencia desaparece. Tampoco se encuentran diferencias en los resultados clínicos en términos de función cognitiva, cociente intelectual o grado de desarrollo.	×
		HCY (CBS): el *Institue of Health Economics* (IHE) concluye en 2016 que no existe evidencia suficiente que demuestre que el cribado de la HCY (CBS) muestre un beneficio en términos de reducción de la mortalidad, aunque indica que para los pacientes que responden al tratamiento, el diagnóstico precoz reduce el riesgo de complicaciones, especialmente las oculares y tromboembólicas (88). La evidencia procedente del informe previo de evaluación, así como la incorporada en esta actualización apuntan en la misma dirección.	√
	¿Los beneficios previstos superan los riesgos?	El balance beneficio-riesgo de un programa de cribado es difícil de establecer. Por una parte, están los beneficios directos sobre el RN detectados y VP, en los que la detección presintomática pueda reducir la morbi-mortalidad y las posibles discapacidades asociadas, consiguiendo con ello mejorar su pronóstico. Dada la baja prevalencia de las enfermedades analizadas (MSUD, IVA y HCY (CBS)) el número de RN beneficiados sería pequeño. Por otro lado, la evidencia existente es limitada y de baja a moderada calidad. Además, no se dispone de suficiente información sobre los resultados de la detección precoz a largo plazo, al no disponer de estudios con suficiente tiempo de seguimiento. Otros beneficios a valorar serían los familiares o sociales, aunque existe un claro consenso sobre los programas de cribado en el sentido de que su justificación debe basarse únicamente en el beneficio directo sobre el RN. Por otra parte, los daños derivados de un programa de cribado se concentran en los FP de la prueba, que generan ansiedad y preocupación en los padres mientras no se obtienen los resultados definitivos. Pero sobre todo el principal daño es el posible sobrediagnóstico y sobretratamiento derivados de la detección de formas leves o intermedias de la enfermedad. Las posibilidades de producir daño pueden afectar a un número elevado de RN. En el caso de la **MSUD** no se ha observado un aumento significativo de la tasa de diagnóstico a partir de la puesta en marcha de programas de cribado mediante MS/MS, aunque si se ha identificado algunos pacientes con fenotipos intermedios. En el marco del estudio piloto, el porcentaje de FP detectados en cualquiera de las etapas del programa fue del 0.088 %, en su mayoría sobre la primera muestra (FP1) y el porcentaje de solicitud de segunda muestra del 0.1 %, por lo que cumpliría con el objetivo de calidad establecido. En el caso de la **IVA** se sospecha especialmente de un posible sobre diagnóstico debido a la identificación de las formas leves de la enfermedad. En el estudio piloto español, el % FP fue del 0.120 %, de los cuales el 96 % fueron sobre FP1, y una tasa de FP2 del 0.005 %. En el caso de la **HCY (CBS)** el beneficio del cribado se concentra en la identificación de los RN afectados por fenotipos no sensibles o resistentes a la piridoxina. Tampoco se ha observado un posible sobrediagnóstico desde la puesta en marcha de su cribado mediante MS/MS. En el estudio piloto, el porcentaje FP fue del 0.095 %, en su mayoría sobre primera muestra (94 %) y el porcentaje de solicitud de segunda muestra del 0.097 %.	≈ × ≈

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo			
Principio de cribado		**Respuesta**	**Cumplimiento**
Programa de cribado	¿Cuál es la población diana definida?	La población diana serían todos los neonatos del área de referencia. El programa se ofrece a todos los hospitales y maternidades públicas y privadas para garantizar el acceso a todos los neonatos.	√
	¿Existe una evaluación económica del programa metodológicamente adecuada?	Existe una evaluación económica de alta calidad metodológica realizada en 2012 por SESCS en el marco de RedETS (2), en la que se analizó la eficiencia de incorporar 5 nuevas patologías (HCY, LCHADD, MSUD, IVA y GA1) a un programa de cribado que utilizaba la tecnología MS/MS para la detección precoz de la MCADD y la fenilcetonuria. Se realizó un modelo de árbol de decisión desde la perspectiva social, en el que se incorporaron tanto los costes directos sanitarios como los costes de oportunidad derivados de aplicar el enfoque del capital humano y un horizonte temporal de toda la vida del paciente. El estudio indicó que para una disponibilidad a pagar de 30 000 €/AVAC como referencia, la incorporación por separado de la MSUD, IVA o HCY (CBS) no sería más coste-efectivo que continuar con su detección clínica, pero la ampliación conjunta del programa con las 5 enfermedades resultaría eficiente, en promedio, con esa disponibilidad a pagar (30 000 €/AVAC). Basándose en la eficiencia por separado del cribado de cada enfermedad, el orden recomendado de incorporación sería LCHADD (dominante), GA1, MSUD, HCY (CBS) e IVA. Sin embargo, la decisión de financiar la tecnología estaba sujeta a incertidumbre, como mostraron los intervalos de confianza obtenidos en el análisis de sensibilidad probabilístico, siendo la probabilidad de no errar con esta decisión algo superior al 60 %. Al asumir disponibilidades a pagar próximas a los 60 000 €/AVAC, la probabilidad de no errar con la decisión se aproximaría al 100 %. Por otra parte, la curva de aceptabilidad mostró resultados similares, con una tendencia a la baja a partir de la incorporación de la MSUD que se acentuaba con la incorporación de la HCY (CBS) y la IVA. Para reducir la incertidumbre, sus autores recomendaron realizar nuevas investigaciones con las que mejorar las estimaciones de la prevalencia al nacimiento y la probabilidad de muerte precoz ya que fueron los parámetros que más impactaron en la variabilidad de los resultados.	≈
	El programa completo ¿es aceptable desde el punto de vista sanitario, social y ético?	El cribado neonatal de la MSUD, IVA y HCY (CBS) se integraría dentro del programa nacional de cribado neonatal del SNS. La captación de la población se realizaría por invitación a toda la población diana, en la maternidad donde nace y en atención primaria, aquellos casos no captados en maternidad. Además, proporcionar información adecuada a los padres o tutores sobre los beneficios y riesgos del cribado de cada enfermedad que incluye el programa para que puedan tomar una decisión informada es un aspecto clave. En este sentido, las CCAA que disponen de folletos informativos destinados a los familiares que incluyen información sobre las enfermedades incluidas en el programa, en qué consiste la prueba, cuándo y cómo se conocen los resultados, cuáles son los beneficios y riesgos, la existencia de resultados falsos positivos y negativos, etc., mejoran el grado de aceptabilidad. Por otra parte, la ampliación del programa con la inclusión de la MSUD o la HCY no añadiría nuevas cuestiones éticas a las ya existentes (como el escaso rendimiento de la prueba de ambas o la incertidumbre sobre el beneficio en la reducción de la mortalidad de la HCY). Sin embargo, para el caso de la IVA, además de los anteriores, se plantea el problema derivado principalmente del sobrediagnóstico y sobretratamiento de los fenotipos leves o asintomáticos de la enfermedad. Por otra parte, la ampliación del programa con la inclusión de la MSUD o la HCY no añadiría nuevas cuestiones éticas a las ya existentes (como el escaso rendimiento de la prueba de ambas o la incertidumbre sobre el beneficio en la reducción de la mortalidad de la HCY). Sin embargo, para el caso de la IVA, además de los anteriores, se plantea el problema derivado principalmente del sobrediagnóstico y sobretratamiento de los fenotipos leves o asintomáticos de la enfermedad. En cuanto al grado de aceptabilidad, los datos procedentes del estudio piloto indican un grado de participación superior al 99.5% en todas las CC. AA. implicadas, por lo que se prevé un grado de participación óptimo por parte de la población.	**≈ (IVA)** **√ (MSUD, HCY)**

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo			
Principio de cribado		**Respuesta**	**Cumplimiento**
Programa de cribado	¿Los resultados del programa están definidos y son medibles?	En la actualidad existe un sistema de información que permite en los niveles autonómico y estatal realizar un correcto seguimiento y evaluación de los programas de cribado neonatal (5). Este sistema de información (SICN) se puso en marcha en febrero de 2015, a través del cual se recogen y gestionan los datos procedentes de todas las CC. AA., y permite la medición de los objetivos e indicadores de calidad del programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino metabólicas del SNS aprobados por el Consejo Interterritorial del SNS en 2013 (7). El análisis y evaluación de la situación del programa respecto al cumplimiento de estos objetivos, permite establecer planes de mejora para alcanzar el nivel óptimo de eficiencia. Sin embargo, la mayoría de los indicadores son sobre proceso y no sobre resultados en salud, por lo que sería recomendable establecer indicadores específicos que permitan evaluar y conocer los resultados finales en salud.	√
	¿Es el programa factible dentro del Sistema Nacional de Salud?	Este criterio hace referencia a que debe existir una valoración explícita del impacto que tendrá el programa de cribado en el sistema de salud en el que se va a integrar. Por tanto, será necesario una evaluación de la infraestructura y los recursos tanto materiales como humanos, que requerirá y de la capacidad del sistema para absorber la carga de trabajo derivada del programa. Su implantación está facilitada por la sencillez de la prueba, al utilizar la misma muestra de sangre de talón que en los programas de cribado neonatal ya existentes y al hecho de que se integrará dentro del programa nacional de cribado neonatal. En España, el cribado de la MSUD y de la IVA se realiza actualmente en 10 comunidades autónomas (Andalucía, Aragón, Castilla la Mancha, Cataluña, Extremadura, Galicia, Madrid, Región de Murcia, País Vasco y La Rioja) y en las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla, mientras que el cribado de HCY (CBS) se realiza en 8 de las CC. AA. anteriores (se excluyen Extremadura y Madrid) y en la ciudades autónomas de Ceuta y Melilla.	√

Fuente: elaboración propia. √: cumple el criterio; ×: no cumple el criterio; ≈: lo cumple parcialmente; NA: no aplica.

9 Bibliografía

1 Einöder-Moreno M, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte I: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, homocistinuria, acidemia glutárica tipo I, acidemia isovalérica, deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga. Santiago de Compostela: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2013.

2 Castilla I, Arvelo-Martín A, Valcárcel-Nazco C, Linertová R, Serrano-Aguilar P, Ruiz-Pons M, et al. Coste-efectividad del cribado ampliado de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Canarias: Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud, SESCS; 2012.

3 Grupo de trabajo sobre concreción de cartera común de servicios del SNS para cribado neonatal. Resumen ejecutivo del grupo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios para cribado neonatal. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013.

4 Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública. Documento Marco sobre Cribado Poblacional. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010.

5 Grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública del Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal. Sistema de Información del programa poblacional de cribado neonatal del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanaidad, Consumo y Bienestar Social; 2018.

6 Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med. 2011;155(8):529-36.

7 Grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública para el desarrollo Sistema de Información sobre Cribado Neonatal. Objetivos y requisitos de calidad del programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013.

8 Societá Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale. Rapporto tecnico sugli screening neonatali in Italia. Ano 2016 [Internet]. Genova: SISMMESN; 2017 [consultado 10 ene 2019]. Disponible en: https://www.simmesn.it/it/archivio-documenti/rapporti-tecnici-screening-neonatale.html?view=simplefilemanager&id=161.

9 Medical University of Viena. Numbers and cases of newborn screening. Viena: Medical University of Viena; 2017.

10 National Screening Unit. Newborn Metabolic Screening Programme. Annual Report 2017. Wellington: Ministry of Health New Zealang Government; 2018.

11 Public Health England NHS Screening Programmes. Newborn blood spot screening: data collection and performance analysis report 2016-2017 London: NHS; 2018 [consultado 02 oct 2019]. Disponible en: https://www.gov.uk/government/publications/newborn-blood-spot-screening-data-collection-and-performance-analysis-report.

12 German Society for Neonatal Screening (DGNS). National screening report Germany 2016 [Internet]. 2018 [consultado 24 oct 2018]. Disponible en: http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-e_2016.pdf.

13 Comissao Executiva do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, Vilarinho L, Diogo L, Pinho e Costa P. Progama Nacional de Diagnóstico Precoce: relatório 2018. Lisboa; 2018.

14 Newborn Screening Ontario Advisory Council. Newborn Screening Ontario: annual report 2017 [Internet]. Ontario: Newborn Screening Ontario Advisory Council; 2018 [consultado 09 ene 2019]. Disponible en: https://www.newbornscreening.on.ca/en/about-nso/annual-reports.

15 Guo K, Zhou X, Chen X, Wu Y, Liu C, Kong Q. Expanded Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism and Genetic Characteristics in a Chinese Population. Front Genet. 2018;9:122. PubMed PMID: 29731766.

16 Chong SC, Law LK, Hui J, Lai CY, Leung TY, Yuen YP. Expanded newborn metabolic screening programme in Hong Kong: a three-year journey. Hong Kong Med J. 2017;23(5):489-96.

17 Al-Jasmi FA, Al-Shamsi A, Hertecant JL, Al-Hamad SM, Souid AK. Inborn Errors of Metabolism in the United Arab Emirates: Disorders Detected by Newborn Screening (2011-2014). JIMD Rep. 2016;28:127-35. PubMed PMID: PMC5059198.

18 Hassan FA, El-Mougy F, Sharaf SA, Mandour I, Morgan MF, Selim LA, et al. Inborn errors of metabolism detectable by tandem mass spectrometry in Egypt: The first newborn screening pilot study. J Med Screen. 2016;23(3):124-9. PubMed PMID: 26790708.

19 Yunus ZM, Rahman SA, Choy YS, Keng WT, Ngu LH. Pilot study of newborn screening of inborn error of metabolism using tandem mass spectrometry in Malaysia: outcome and challenges. J Pediatr Endocrinol Metab. 2016;29(9):1031-9. PubMed PMID: 27544719.

20 Scolamiero E, Cozzolino C, Albano L, Ansalone A, Caterino M, Corbo G, et al. Targeted metabolomics in the expanded newborn screening for inborn errors of metabolism. Mol Biosyst. 2015;11(6):1525-35. PubMed PMID: 25689098.

21 Lim JS, Tan ES, John CM, Poh S, Yeo SJ, Ang JS, et al. Inborn Error of Metabolism (IEM) screening in Singapore by electrospray ionization-tandem mass spectrometry (ESI/MS/MS): An 8 year journey from pilot to current program. Mol Genet Metab. 2014;113(1-2):53-61. PubMed PMID: 25102806.

22 Feuchtbaum L, Carter J, Dowray S, Currier R, Lorey F. Birth prevalence of disorders detectable through newborn screening by race/ethnicity. Genet Med. 2012;14:937-45.

23 Hassan FA, Mougy F, Mandour I, Hady S, Selim LA, Atty S, et al. Prelimiray results of Egypt experience for use of tandem mass spectrometry for expanded metablic screening. Journal of Applied Sciences Research. 2009;5(10):1245-435.

24 Yang CJ, Wei N, Li M, Xie K, Li JQ, Huang CG, et al. Diagnosis and therapeutic monitoring of inborn errors of metabolism in 100,077 newborns from Jining city in China. BMC pediatrics. 2018;18(1):110. PubMed PMID: 29534692.

25 Ali EZ, Ngu LH. Fourteen new mutations of BCKDHA, BCKDHB and DBT genes associated with maple syrup urine disease (MSUD) in Malaysian population. Mol Genet Metab Rep. 2018 Dec;17:22-30. PubMed PMID: 30228974.

26 Genetics Home Reference. Maple syrup urine disease [Internet]. Behtesda: US Department of Health & Human Services; 2019 [consultado 24 oct 2018]. Disponible en: https://ghr.nlm.nih.gov/condition/maple-syrup-urine-disease.

27 Blackburn PR, Gass JM, Vairo FPE, Farnham KM, Atwal HK, Macklin S, et al. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. Application of Clinical Genetics. 2017;10:57-66.

28 Strauss K, Puffenberger E, Morton D. GeneReviews®: Maple Syrup Urine Disease. Seattle: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, editors.; 2013.

29 STAR-G Screening Technologies and Research in Genetics. Expanded newborn screening using new technologies: Maple Syrup Urine Disease [Internet]. 2016 [consultado 05 nov 2018]. Disponible en: https://www.newbornscreening.info/Parents/aminoaciddisorders/MSUD.html.

30 Aliu E, Kanungo S, Arnold GL. Amino acid disorders. Ann Transl Med. 2018;6(24):471. PubMed PMID: 30740402.

31 Asociación Española de Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM). Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los Errores Congénitos del Metabolismo. Madrid: Asociación Española de Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM); 2018.

32 GeneReviews®. Maple Syrup Urine Disease [Internet]. Seattle: University of Washington; 2019 [consultado 08 ene 2019]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1319/.

33 Newborn screenign cooding and terminology guide [Base de datos en línea]. US National Library of Medicine. 2018. MSUD-Maple syrup urine disease. Disponible en: https://newbornscreeningcodes.nlm.nih.gov/nb/sc/condition/MSUD.

34 Institut national d´execllence en santé et en services sociaux. Fiche Synthése Leucinose ou maladie du sirop d'érable (MSUD) [Internet]. Québec: INESSS; 2013 [consultado 24 oct 2018]. Disponible en: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/FicheSynthese_MSUD.pdf?sword_list%5B0%5D=msud&no_cache=1.

35 Newborn Screening Ontario. Newborn screening manual. A guide for newborn care providers. Ontario: Newborn Screening Ontario; 2018.

36 Newborn Screening Ontario Advisory Council. Newborn Screening Manual. A guide for newborn care providers. Ontario: Newborn Screening Ontario Advisory Council; 2018.

37 Public Health England. NHS Newborn Blood Spot Screening Programme. A laboratory guide to newborn blood spot screening for inherited metabolic diseases London: NHS; 2017 [consultado 02 oct 2019]. Disponible en: https://www.gov.uk/government/publications/newborn-blood-spot-screening-laboratory-guide-for-imds.

38 Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcao A, Fonseca H, Bogas M, et al. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. J Inherit Metab Dis. 2010;33 Suppl 3:S133-8. PubMed PMID: 20177789.

39 Dirección General de Salud Pública y Consumo Consejería de Castilla-La Mancha. Programa de detección precoz de enfermedades congénitas endocrinas y metabólicas. Castilla-La Mancha: Dirección General de Salud Pública y Consumo, Consejería de Sanidad, Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha; 2016.

40 National Newborn Screening and Global Resource Center. National newborn screening status report [Internet]. NNSGRC; 2014 [consultado 19 oct 2018]. Disponible en: http://genes-r-us.uthscsa.edu/.

41 Candian Organization for Rare Disorders. Newborn screening in Canada status report 2015 [consultado 08 ene 2019]. Disponible en: https://www.raredisorders.ca/content/uploads/Canada-NBS-status-updated-Sept.-3-2015.pdf.

42 Villoria JG, Pajares S, Lopez RM, Marin JL, Ribes A. Neonatal Screening for Inherited Metabolic Diseases in 2016. Seminars in pediatric neurology. 2016;23(4):257-72. PubMed PMID: 28284388.

43 Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJC, et al. Current status of newborn screening worldwide: 2015. Semin Perinatol. 2015;39(3):171-87.

44 Public Health England. Newborn blood spot screening: programme overview [Internet]. 2013 [consultado 02 oct 2018]. Disponible en: https://www.gov.uk/guidance/newborn-blood-spot-screening-programme-overview.

45 Castiñeiras D, Couce ML, Marin JL, González-Lamuño D, Rocha H. Situación actual del cribado neonatal de enfermedades metabólicas en España y en el mundo. An Pediatr (Barc). 2019;91(2):128.e1-.e14.

46 Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Programa de cribado neonatal del Sistema Nacional de Salud. Informe de evaluación. Madrid: Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad; 2017.

47 Asociación Española de cribado neonatal (AECNE). Programas de cribado neonatal en España. Datos acumulados 2016. Madrid; 2016.

48 Rinaldo P, Zafari S, Tortorelli S, Matern D. Making the case for objetive performance metrics in newborn screening by tandem mass spectrometry. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2006;12(4):225-61.

49 Pitt J. Newborn screening. Clin Biochem Rev. 2010;21:57-68.

50 Lehotay D, Hall P, Lepage J, Eichhorst J, Etter M, Greenberg C. LC-MS/MS progress in newborn screening. Clin Biochem. 2011;44:21-31.

51 Sinclair G, Horvath M, C. K, Stockler-Ipsirogu S, Vallance H. Integrated multianalyte second-tier testing for MSUD, IVA and GAMT deficiencies. J Inborn Errors Metab Screen. 2016;4:1-7.

52 Estrella J, Wilcken B, Carpenter K, Bhattacharya K, Tchan M, Wiley V. Expanded newborn screening in New South Wales: missed cases. J Inherit Metab Dis. 2014;37(6):881-7. PubMed PMID: 24970580.

53 Couce ML, Aldamiz-Echevarria L, Bueno MA, Barros P, Belanger-Quintana A, Blasco J, et al. Genotype and phenotype characterization in a Spanish cohort with isovaleric acidemia. J Hum Genet. 2017;62(3):355-60.

54 The Human Gene Mutation Database [Base de datos en línea]. Institute of Medical Genetics. 2019. IVD. Disponible en: http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=IVD.

55 Schlune A, Riederer A, Mayatepek E, Ensenauer R. Aspects of newborn screening in isovaleric acidemia. Int J Neonatal Screening. 2018;4.

56 Ramsay J, Morton J, Norris M, Kanungo S. Organic acid disorders. Ann Transl Med. 2018;6(24).

57 Genetics Home Reference. Isovaleric acidemia [Internet]. Behtesda: US Department of Health & Human Services; 2019 [consultado 24 oct 2018]. Disponible en: https://ghr.nlm.nih.gov/condition/isovaleric-acidemia.

58 European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD). Isovaleric acidemia (IVA)2019. Disponible en: http://www.e-imd.org/healthcare-professionals/individual-conditions/organic-acidurias/iva/article.phtml?id=rc%2fe-imd%2fhtm%2fArticle%2f2011%2fe-imd-20110809-141504-698.

59 Institut national d'execllence en santé et en services sociaux. Fiche Synthése Acidémie Isovalérique (IVA) [Internet]. Québec: INESSS; 2013 [consultado 25 oct 2018]. Disponible en: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/FicheSynthese_IVA.pdf.

60 STAR-G Screening Technologies and Research in Genetics. Expanded newborn screening using new technologies: Isovaleric Acidemia [Internet]. 2016 [consultado 10 oct 2018]. Disponible en: https://www.newbornscreening.info/Parents/organicaciddisorders/IVA.html.

61 Genetic and Rare Diseases Information Center. Isovaleric acidemia [Internet]. Gaithersburg: National Institutes of Health U.S. Department of Health and Human Services; 2014 [consultado 24 oct 2019]. Disponible en: https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/465/isovaleric-acidemia.

62 New England Consortium of Metabolic Programs. Isovaleric Acidemia: acute illness protocol [Internet]. Boston: New England Consortium of Metabolic Programs; 2013 [consultado 08 ene 2019]. Disponible en: https://newenglandconsortium.org/for-professionals/acute-illness-protocols/organic-acid-disorders/isovaleric-acidemia/.

63 Newborn Screening Coding and Terminology Guide [Base de datos en línea]. US National Library of Medicine. 2008. [consultado 25 nov 2018] Isovalerilcarnitine + Methybutyrylcarnitine (C5). Disponible en: https://newbornscreeningcodes.nlm.nih.gov/nb/sc/measurement/C5.

64 Janzen N, Steuerwald U, Sander S, Terhardt M, Peter M, Sander J. UPLC-MS/MS analysis of C5-acylcarnitines in dried blood spots. Clin Chim Acta. 2013;421:41-5. PubMed PMID: 23499962.

65 Carling RS, Burden D, Hutton I, Randle R, John K, Bonham JR. Introduction of a Simple Second Tier Screening Test for C5 Isobars

in Dried Blood Spots: Reducing the False Positive Rate for Isovaleric Acidaemia in Expanded Newborn Screening. JIMD Rep. 2018;38:75-80. PubMed PMID: 28631226.

66 Minkler PE, Stoll MSK, Ingalls ST, Hoppel CL. Selective and accurate C5 acylcarnitine quantitation by UHPLC-MS/MS: Distinguishing true isovaleric acidemia from pivalate derived interference. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2017;1061:128-33.

67 Horster F, Kolker S, Loeber JG, Cornel MC, Hoffmann GF, Burgard P. Newborn Screening Programmes in Europe, Arguments and Efforts Regarding Harmonisation: Focus on Organic Acidurias. JIMD Rep. 2017;32:105-15.

68 Cloppenborg T, Janzen N, Wagner HJ, Steuerwald U, Peter M, Das AM. Application of a Second-Tier Newborn Screening Assay for C5 Isoforms. JIMD Rep. 2014;13:23-6.

69 Boemer F, Schoos R, de Halleux V, Kalenga M, Debray FG. Surprising causes of C5-carnitine false positive results in newborn screening. Mol Genet Metab. 2014;111(1):52-4. PubMed PMID: 24291264.

70 Fernández Ruano ML, Besga García B, Montero Plata A, Dulin Íñiguez E. Falsos positivos en el cribado neonatal: Elevacion de C5-carnitina en neonatos por tratamiento pre- parto con cefditoreno pivoxilo. Rev Esp Salud Publica. 2018;92. PubMed PMID: 29863107.

71 Heringer J, Valayannopoulos V, Lund AM, Wijburg FA, Freisinger P, Baric I, et al. Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias. J Inherit Metab Dis. 2016;39:341-53.

72 Grunert SC, Wendel U, Lindner M, Leichsenring M, Schwab KO, Vockley J, et al. Clinical and neurocognitive outcome in symptomatic isovaleric acidemia. Orphanet J Rare Dis. 2012;7:9. PubMed PMID: 22277694.

73 Morris AA, Kozich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TI, Chakrapani AB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. J Inherit Metab Dis. 2017;40(1):49-74. PubMed PMID: 27778219.

74 E-HOD European Network and Registry for Homocystinurias and Metilations Defects. Guidelines and recommendations 2019

[consultado 08 ene 2019]. Disponible en: http://www.e-hod.org/guidelines-and-recommendations-department.

75 GeneReviews®. Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta-Synthase Deficiency. Seattle (WA): University of Washington; 2017 [consultado 08 ene 2019]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1524/.

76 National Organization for Rare Diseases. Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency Danbury: NORD-National Organization for Rare Disorders; 2018 [consultado 08 ene 2019]. Disponible en: https://rarediseases.org/rare-diseases/homocystinuria-due-to-cystathionine-beta-synthase-deficiency/.

77 Genetic and Rare Diseases Information Center. Homocystinuria [Internet]. Gaithersburg: National Institutes of Health U.S. Department of Health and Human Services; 2018 [consultado 24 oct 2018]. Disponible en: https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/10770/homocystinuria.

78 The Human Gene Mutation Database [Base de datos en línea]. Institute of Medical Genetics. 2019. CBS. Disponible en: http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=CBS.

79 Genetics Home Reference [Base de datos en línea]. US Department of Health & Human Services. 2019. CBS gene: cystathionine-beta-synthase. Disponible en: https://ghr.nlm.nih.gov/gene/CBS#conditions.

80 Huemer M, Kozich V, Rinaldo P, Baumgartner MR, Merinero B, Pasquini E, et al. Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. J Inherit Metab Dis. 2015;38(6):1007-19.

81 Kumar T, Sharma GS, Singh LR. Homocystinuria: Therapeutic approach. Clin Chim Acta. 2016;458:55-62. PubMed PMID: 27059523.

82 Marcão A, Couce M, Nogueira C, Fonseca H, Ferreira F, Fraga J, et al. Rastreio neonatal da homocistinúria clássica revela uma elevada frequência da deficiência em MAT I/III na Península Ibérica. Newborn Screening for Homocystinuria Revealed a High Frequency of MAT I/III Deficiency in Iberian Peninsula. Boletim Epidemiológico Observações. 2016;5(Supl 7):21-4.

83 Newborn screenign cooding and terminology guide. Data standar for Electronic reporting [Base de datos en línea]. US National Library of Medicine. 2011. [consultado 05 oct 2018] HCY-Homocystinuria-Condition Details. Disponible en: https://newbornscreeningcodes.nlm.nih.gov/nb/sc/condition/HCY.

84 Institut national d´execllence en santé et en services sociaux INESSS. Fiche Synthése Homocystinurie Classique (HCY) [Internet]. Québec: INESSS; 2013 [consultado 05 oct 2018]. Disponible en: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Genetique/FicheSynthese_HCY.pdf.

85 Keller R, Chrastina P, Pavlíková M, Gouveia S, Ribes A, Kölker S, et al. Newborn screening for homocystinurias: recent recommendations versus current practice. J Inherit Metab Dis. 2019;42:128-39.

86 Okun JG, Gan-Schreier H, Ben-Omran T, Schmidt KV, Fang-Hoffmann J, Gramer G, et al. Newborn Screening for Vitamin B-6 Non-responsive Classical Homocystinuria: Systematical Evaluation of a Two-Tier Strategy. JIMD Rep. 2017;32:87-94.

87 Gan-Schreier H, Kebbewar M, Fang-Hoffmann J, Wilrich J, Abdoh G, Ben-Omran T, et al. Newborn population screening for classic homocystinuria by determination of total homocysteine from Guthrie cards. J Pediatr. 2010;156(3):427-32. PubMed PMID: 19914636.

88 Institute of Health Economics. Newborn blood spot screening for galactosemia, tyrosinemia type I, homocystinuria, sickle cell anemia, sickle cell/beta-thalassemia, sickle cell/hemoglobin C disease, and severe combined immunodeficiency [Internet]. Edmonton (AB): Institute of Health Economics; 2016 [consultado 24 oct 2018]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493557/pdf/Bookshelf_NBK493557.pdf.

89 Marcao A, Couce ML, Nogueira C, Fonseca H, Ferreira F, Fraga JM, et al. Newborn Screening for Homocystinuria Revealed a High Frequency of MAT I/III Deficiency in Iberian Peninsula. JIMD Rep. 2015;20:113-20. PubMed PMID: 25638462.

90 Manoli I, Venditti CP. Disorders of Branched Chain Amino Acid Metabolism. En: Gilbert-Barness E, Barness LA, Farrell PM, editors. Metabolic Diseases: Foundations of Clinical Management, Genetics, and Pathology. 2nd ed. Amsterdam: IOS PRESS; 2017. p. 117-35.

91 Al Hosani H, Salah M, Osman HM, Farag HM, El-Assiouty L, Saade D, et al. Expanding the comprehensive national neonatal screening programme in the United Arab Emirates from 1995 to 2011. East Mediterr Health J. 2014;20(1):17-23. PubMed PMID: 24932929.

92 Puckett R, Lorey F, Rinaldo P, Lipson M, Matern D, Sowa M. Maple syrup urine disease: further evidence that newborn screening may fail to identify variant forms. Mol Genet Metab. 2010;100(2):136-42.

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

La revisión bibliográfica sobre programas de cribado se ha realizado en junio de 2018, recibiendo actualizaciones mensuales hasta octubre de 2019. Se ha empleado una estrategia de búsqueda específica para cada base de datos que se detalla a continuación:

1 Búsqueda específica sobre programas de cribado

- Informes de evaluación de las agencias de tecnologías sanitarias

INHATA

(Newborn OR neonatal OR inborn) AND screening

- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticass

Cochrane Library (Wiley)

Términos de búsqueda		Nº items
#1	(NEONATAL SCREENING) or (NEONAT* SCREEN*) or (NEWBORN SCREEN*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1568
#2	(INFANT) or (NEWBORN):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	55289
#3	MASS SCREENING:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7425
#4	#2 and #3	346
#5	#1 or #4	1693
#6	METABOLISM and (INBORN ERROR*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	250
#7	INBORN ERROR*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	269
#8	#6 or #7	269

#9	(SPECTRUM ANALYSIS) and MASS:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	167
#10	(MASS SPECT*) or (MS SPECT*) or (TANDEM MASS):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6064
#11	#9 or #10	6064
#12	#5 and #8	53
#13	#11 and #12 Publication Year from 2012 to 2018	6

Base de datos del NHS Centre for Reviews and Dissemination (CRD)

En esta última se incluyen las bases de datos HTA (Health Technology Assessment) que contiene informes de evaluación, DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness) que contienen revisiones de efectividad) y la NHSEED (Economic Evaluation Database) con documentos de evaluación económica.

Términos de búsqueda		Nº items
1	(Neonat* AND screen*) OR (newborn AND screen*) FROM 2012 TO 2018	113
2	(mass AND spect*) OR (ms AND spect*) OR (tandem AND spect*) FROM 2012 TO 2018	34
3	#1 AND #2	8

- Bases de datos generales

Medline (PubMed)

Términos de búsqueda		Nº items
#1	((“neonatal screening”[Title/Abstract] OR (neonat*[Title/Abstract] AND (screening[TIAB] OR screen[TIAB])) OR (Newborn*[Title/Abstract] AND screen*[TIAB]) OR ((“mass screening”[TIAB]) AND (Infant[Title/Abstract] OR newborn[TIAB]))))) AND (((Spectrum[TIAB] AND analysis[TIAB] AND mass[TIAB]) OR (Mass[TIAB] AND (spectrum[TIAB] OR spectra*[TIAB] OR spectre*[TIAB] OR spectro*[TIAB])) OR (Ms[TIAB] AND (spectrum[TIAB] OR spectra*[TIAB] OR spectre*[TIAB] OR spectro*[TIAB]) OR (tandem[TIAB] AND mass[TIAB])))) Sort by: PublicationDate Filters: Publication date from 2012/01/01	453

#2	((“neonatal screening”[Title/Abstract] OR (neonat*[Title/Abstract] AND (screening[TIAB] OR screen[TIAB])) OR (Newborn*[Title/Abstract] AND screen*[TIAB]) OR ((“mass screening”[TIAB]) AND (Infant[Title/Abstract] OR newborn[TIAB])))) AND (((Spectrum[TIAB] AND analysis[TIAB] AND mass[TIAB]) OR (Mass[TIAB] AND (spectrum[TIAB] OR spectra*[TIAB] OR spectre*[TIAB] OR spectro*[TIAB])) OR (Ms[TIAB] AND (spectrum[TIAB] OR spectra*[TIAB] OR spectre*[TIAB] OR spectro*[TIAB]) OR (tandem[TIAB] AND mass[TIAB]))) Sort by: PublicationDate Filters: Comment; Congresses; Editorial; Lectures; Letter; Publication date from 2012/01/01	4
#3	#1 NOT #2	449

EMBASE (Ovid)

Términos de búsqueda		Nº items
1	exp newborn screening/	16582
2	neonat* ADJ2 screen* {Including Related Terms}	243437
3	newborn* ADJ2 screen* {Including Related Terms}	10317
4	exp mass screening/	214089
5	exp newborn/	545014
6	4 and 5	13553
7	1 or 2 or 3 or 6	267118
8	exp inborn-error-of-metabolism/	253456
9	inborn ADJ2 error ADJ2 metabolism {Including Related Terms}	12718
10	8 or 9	260133
11	exp mass spectrometry/	389208
12	mass ADJ2 spect* {Including Related Terms}	1565
13	ms ADJ2 spect* {Including Related Terms}	18234
14	tandem ADJ2 mass {Including Related Terms}	12584
15	7 and 10	10304
16	11 or 12 or 13 or 14	408382
17	15 and 16	1067
18	limit 17 to yr=”2012”	78
19	limit 18 to (conference abstract or conference paper or “conference review” or editorial or letter or note)	46
20	18 not 19	32

Web of Science

Términos de búsqueda		Nº items
# 1	TOPIC: ((neonat* AND screen*) OR (Newborn* AND screen*)) OR TITLE: ((neonat* AND screen*) OR (Newborn* AND screen*))	20,759
# 2	TS=("mass screening" AND (Infant* OR newborn*)) OR TI=("mass screening" AND (Infant* OR newborn*))	74
# 3	TOPIC: ((Spectrum AND analysis AND mass) OR (Mass AND spectr*) OR (Ms AND spectr*) OR (tandem AND mass)) OR TITLE: ((Spectrum AND analysis AND mass) OR (Mass AND spectr*) OR (Ms AND spectr*) OR (tandem AND mass))	691,435
# 4	#2 OR #1	8,556
# 5	#4 AND #3 Refined by: [excluding] DOCUMENT TYPES: (EDITORIAL MATERIAL OR PROCEEDINGS PAPER OR MEETING ABSTRACT OR LETTER) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Timespan=2012-2018	625

- Bases de datos de ensayos clinicos en marcha

Clinical Trials.gov; ITCRP (OMS); EU Clinical Trials Register

Base de datos	Términos de búsqueda	Nº items
ClinicalTrials.gov	tandem mass | Child | Start date on or after 01/01/2012	36
ICTRP	tandem mass	1
EU ctr	tandem mass	0

Buscadores generales

De modo adicional se ha recogido información general localizada a través de buscadores generales como el Google académico.

Anexo 2. Evaluación de la calidad de los estudios de eficacia diagnóstica: herramienta Quadas-2

Dominio 1: Selección de pacientes	
A: Riesgo de sesgo: : ¿podría haber sesgo en la selección de pacientes?*	Bajo
	Alto
	Dudoso
¿Se incluyó una muestra de pacientes consecutiva o aleatoria?	Si / No / Dudoso
¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
¿Se evitó en el estudio exclusiones inapropiadas?	
B: Aplicabilidad: ¿hay dudas de que los pacientes incluidos y el ámbito del estudio no se ajusten a la pregunta de la revisión?	Bajo
	Alto
	Dudoso
Dominio 2: Prueba índice	
A. Riesgo de sesgo: ¿se puede haber producido algún sesgo al realizar e interpretar la prueba a estudio?	Bajo
	Alto
	Dudoso
¿La interpretación de los resultados de la prueba índice se realizó sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	Si / No / Dudoso
Si se utilizó un punto de corte, ¿este se especificó previamente?	
B. Aplicabilidad: ¿existen dudas acerca de que la prueba índice, su realización o interpretación difiera de la pregunta de investigación?	Bajo
	Alto
	Dudoso
Dominio 3: Prueba de referencia	
A. Riesgo de sesgos: ¿se puede haber producido algún sesgo en la prueba de referencia, su realización o interpretación ?	Bajo
	Alto
	Dudoso
¿El estándar de referencia clasifica correctamente la condición a estudio?	Si / No / Dudoso
¿La interpretación de los resultados de la prueba de referencia se realizó sin conocer los resultados de la prueba índice?	
B. Aplicabilidad: ¿existen dudas acerca de que la prueba referencia, su realización o interpretación difiera de la pregunta de investigación?	Bajo
	Alto
	Dudoso

Dominio 4: Flujo y cronograma	
A. Riesgo de sesgos: ¿puede que el flujo de pacientes haya introducido un sesgo?	Bajo Alto Dudoso
¿El intervalo de tiempo entre la prueba índice y la prueba de referencia fue el adecuado?	Si / No / Dudoso
¿Todos los pacientes recibieron la prueba de referencia?	
¿Los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	

Fuente: Whiting et al (2011) (6).
* Si todas las preguntas orientativas se responden como "Si", el riesgo es bajo. Si alguna se responde como "No", existe riesgo de sesgo. La categoría "dudoso" solo se debería emplear cuando existe información insuficiente para realizar la valoración.

Evaluación de la calidad de los estudios incluidos:

	Riesgo de Sesgo				Aplicabilidad		
	Selección pacientes	Prueba índice	Prueba[a] referencia	Flujo y cronograma	Selección pacientes	Prueba índice	Prueba referencia
Guo (15)	☺	☺	☺	?	☺	?	☺
Chong (16)	☺	☺	☺	☺	☺	☹	☺
Al-Jasmi (17)	☺	☺	☺	?	☺	☺	☺
Hassan (18)	☺	☺	☺	?	☺	☹	☺
Yunus (19)	?	☺	☺	?	☺	☺	☺
Scolamiero (20)	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
Lim (21)	☺	☺	☺	☺	☺	☹	☺
Feuchtbaum (22)	☺	?	☺	?	☺	?	☺

☺ = bajo riesgo; ☹ = alto riesgo; ? = riesgo indeterminado.
[a]: al tratarse de un proceso de cribado, la prueba de referencia se realiza únicamente en los casos con resultado + en la prueba índice, por lo que es necesario conocer previamente su. Este hecho no se considera que añada un sesgo.

Anexo 3. Objetivos e indicadores de calidad del programa de cribado del SNS

Objetivo	Indicador	Nivel optimo / aceptable
Etapa 1: toma de muestra		
Participación	Tasa de participación	**Óptimo**: ≥ 99.5 %. **Aceptable**: ≥ 99 %.
Tiempo de toma de muestra	ITTM: intervalo de tiempo (en horas) entre la fecha de nacimiento y la fecha de toma de muestra (percentiles 95 y 99).	**Óptimo**: ≥ 99 % de las muestras se toman entre las ≥ 24-≤ 72 h de vida. **Aceptable**: ≥ 95 % de las muestras se toman entre las ≥ 24-≤ 72 h de vida.
Calidad de la muestra	PMNV: porcentaje de primeras muestras no válidas	**Óptimo**: ≤ 0.5 % de muestras no válidas. **Aceptable**: ≤ 2 % de muestras no válidas.
Trazabilidad	Trazabilidad: grado de cumplimiento del proceso de cribado por parte del laboratorio, porcentaje de niños que completan el proceso de cribado.	**Óptimo**: 100 % de las muestras recogidas se conoce el resultado final del proceso. **Aceptable**: ≥ 99 % de las muestras recogidas se conoce el resultado final del proceso.
Etapa 2: transporte de muestras		
Tiempo de recepción de las muestras en el laboratorio	ITFE: intervalo de tiempo (expresado en días de vida) entre la toma muestra y fecha entrada en laboratorio (percentiles 95 y 99).	**Óptimo**: ≥ 95 % de las muestras se reciban en el laboratorio antes de que hayan transcurrido 3 días de la extracción y ≥ 99 % antes de 4 días de la extracción. **Aceptable**: 95 % de las muestras se reciban en el laboratorio antes de que hayan transcurrido 4 días de la extracción.
Etapa 3: recepción de muestras, análisis y obtención de resultados por parte del laboratorio		
Tiempo de respuesta del laboratorio	ITL1R: intervalo de tiempo (expresado en días) entre la fecha de recepción en el laboratorio y la comunicación del primer resultado válido.	**Óptimo**: máximo 4 días para el 99 % y máximo 3 días para el 95 % de las muestras recibidas. **Aceptable**: máximo 4 días para el 95 % de las muestras recibidas.
Edad del RN a la obtención (comunicación) del resultado por el laboratorio	ITR1: intervalo de tiempo (expresado en días de vida) entre la fecha de nacimiento y la comunicación del resultado por parte del laboratorio sobre primera muestra válida cuando no se solicita segunda muestra.	**Óptimo**: el 99 % de los casos, la edad a la detección es antes de 10 días de vida del neonato. **Aceptable**: el 95 % de los casos, la edad a la detección es antes de 10 días de vida del neonato.
	ITRF: intervalo de tiempo (expresado en días de vida) entre la fecha de nacimiento y la comunicación del resultado final por parte del laboratorio, en los casos en los que se ha solicitado una segunda muestra por resultado dudoso en la primera muestra.	**Óptimo**: el 99 % de los casos, la edad a la detección es antes de los 20 días. **Aceptable**: el 95 % de los casos, la edad a la detección es antes de los 20 días.

Etapa 4: remisión desde el laboratorio a la unidad clínica de seguimiento de los casos detectados positivos		
Remisión a la unidad clínica de seguimiento desde la obtención del resultado	Intervalo de tiempo entre la fecha de comunicación por parte del laboratorio y la fecha de remisión a la unidad clínica de los casos positivos.	**Óptimo / aceptable**: 100 % de los casos se remiten el mismo día de la comunicación del resultado por parte del laboratorio (≤1 día).
Etapa 5: diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los casos en la unidad clínica		
Tiempo de instauración del tratamiento	Tiempo de instauración del tratamiento.	Pendiente de definir para las enfermedades objeto de estudio (MSUD, IVA, HCY (CBS)).
Diagnóstico definitivo	Porcentaje de casos con diagnóstico definitivo.	**Óptimo**: el 100 % de los casos tienen diagnóstico definitivo. **Aceptable**: el 99 % de los casos tienen diagnóstico definitivo.
Seguimiento	Porcentaje de casos en seguimiento.	**Óptimo**: el 100 % de los casos tienen diagnóstico definitivo. **Aceptable**: el 99 % de los casos tienen diagnóstico definitivo.
Etapa 6: coordinación y evaluación del programa desde la estructura de salud publica		
Coordinación por la estructura de Salud Pública de cada CC. AA.		**Óptimo / aceptable**: cada CC. AA. e INGESA remite al Programa de Cribado Neonatal del SNS los datos y los indicadores consensuados previamente en el SICN.
Evaluación		**Óptimo / Aceptable**: el 100 % de las CC. AA. e INGESA planifica y coordina el Programa de Cribado Neonatal haciendo partícipes al resto de profesionales que forman parte de las unidades implicadas. Esta planificación se realiza a través de un sistema específico de información y bajo los criterios de calidad establecidos.

Fuente: Sistema de información del Programa Poblacional de Cribado Neonatal del Sistema Nacional de Salud.

3.1 PROGRAMA PILOTO: indicadores de calidad (etapas 1-3) para el año 2016

			MSUD			IVA			HCY (CBS)		
	ITTM	ITFE	ITL1R	ITR1	ITRF	ITL1R	ITR1	ITRF	ITL1R	ITR1	ITRF
Aragón	P95: 48 √ P99: 72 √	P95: 5 P99: 7	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Castilla-La Mancha	P95: 72 √ P99: 120	P95: 6 P99: 6	P95: 8 P99: 11	P95: 12 P99: 18	P95: 37 P99: 70	P95: 8 P99: 11	P95: 12 P99: 18	P95: 37 P99: 70	P95: 8 P99: 11	P95: 12 P99: 18	P95: 0 P99: 0
Cataluña	P95: 90 P99: 132	P95: 10 P99: 13	P95: 7 P99: 8	NI	NI	NI	NI	NI	P95: 7 P99: 8	NI	P95: 38 P99: 38
Galicia	P95: 131 P99: 227	P95: 9 P99: 18	P95: 8 P99: 17	P95: 19 P99: 35	NI	P95: 8 P99: 17	P95: 19 P99: 35	NI	NI	NI	NI
Madrid	P95: 48 √ P99: 72 √	P95: 4 P99: 5 √	P95: 2 √ P99: 5	P95: 9 P99: 10 √	NI	P95: 2 √ P99: 5	P95: 9 P99: 10 √	NI	NI	NI	NI
País Vasco	P95: 72 √ P99: 144	P95: 4 P99: 5 √	NI	NI	NI	P95: 3 P99: 4 √	P95: 8 P99: 10 √	P95: 15 P99: 15 √	P95: 3 P99: 4 √	P95: 8 P99: 10 √	P95: 14 P99: 14 √
La Rioja	P95: 96 P99: 192	P95: 6 P99: 8	NI	NI	NI	P95: 2 √ P99: 5	P95: 9 P99: 10 √	NI	NI	NI	NI

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas**: ITTM: intervalo de tiempo (en horas) entre la fecha de nacimiento y la fecha de toma de muestra (percentiles 95 y 99); ITFE: intervalo toma muestra y fecha entrada en laboratorio (percentiles 95 y 99); ITL1R: intervalo de tiempo (expresado en días) entre la fecha de recepción en el laboratorio y la comunicación del primer resultado válido. ITR1: intervalo de tiempo (expresado en días de vida) entre la fecha de nacimiento y la comunicación del resultado por parte del laboratorio sobre primera muestra válida cuando no se solicita segunda muestra; ITRF: intervalo de tiempo (expresado en días de vida) entre la fecha de nacimiento y la comunicación del resultado final por parte del laboratorio, en los casos en los que se ha solicitado una segunda muestra por resultado dudoso/positivo en la primera muestra; NI: no se han aportado datos al SICN.
√: cumple el nivel óptimo; √: cumple el nivel aceptable.

3.2 PROGRAMA PILOTO: indicadores de calidad (etapas 1-3) para el año 2017

			MSUD			IVA			HCY (CBS)		
	ITTM	ITFE	ITL1R	ITR1	ITRF	ITL1R	ITR1	ITRF	ITL1R	ITR1	ITRF
Aragón	P95: 82 P99: 105	P95: 3 P99: 5 √	P95: 3 P99: 4 √	P95: 11 P99: 14	P95: 23 P99: 23	P95: 3 P99: 4 √	P95: 11 P99: 14	P95: 21 P99: 24	P95: 3 P99: 4 √	P95: 11 P99: 14	P95: 24 P99: 25
Castilla-La Mancha	P95: 7 √ P99: 120	P95: 144 P99: 144	P95: 1 P99: 1 √	P95: 8 P99: 8 √	NI	P95: 11 P99: 12	P95: 15 P99: 16	NI	P95: 4 √ P99: 4	P95: 28 P99: 28	NI
Cataluña	P95: 90 P99: 126	P95: 9 P99: 12	P95: 2 P99: 3 √	P95: 12 P99: 17	P95: 41 P99: 43	NI	NI	NI	P95: 2 P99: 3 √	P95: 12 P99: 17	P95: 24 P99: 26
Galicia	P95: 131 P99: 224	P95: 10 P99: 18	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Madrid	P95: 54 √ P99: 55 √	P95: 4 P99: 5 √	P95: 1 P99: 1 √	P95: 8 P99: 8 √	NI	P95: 1 P99: 1 √	P95: 8 P99: 8 √	NI	NI	NI	NI
País Vasco	P95: 72 √ P99: 144	P95: 4 P99: 5 √	P95:3 P99: 4 √	P95: 8 P99: 10 √	P95: 13 P99: 13 √	P95: 3 P99: 4 √	P95: 8 P99: 10 √	P95: 9 P99: 9 √	P95: 3 P99: 4 √	P95: 8 P99: 10 √	P95: 13 P99: 13 √
La Rioja	P95: 96 P99: 144	P95: 6 P99: 7	P95: 6 P99: 7	P95: 13 P99: 14	NI	P95: 1 P99: 1 √	P95: 8 P99: 8 √	NI	P95: 6 P99: 7	P95: 13 P99: 14	NI

Fuente: elaboración propia. **Abreviaturas**: ITTM: intervalo de tiempo (en horas) entre la fecha de nacimiento y la fecha de toma de muestra (percentiles 95 y 99); ITFE: intervalo toma muestra y fecha entrada en laboratorio (percentiles 95 y 99); ITL1R: intervalo de tiempo (expresado en días) entre la fecha de recepción en el laboratorio y la comunicación del primer resultado válido. ITR1: intervalo de tiempo (expresado en días de vida) entre la fecha de nacimiento y la comunicación del resultado por parte del laboratorio sobre primera muestra válida cuando no se saolicita segunda muestra; ITRF: intervalo de tiempo (expresado en días de vida) entre la fecha de nacimiento y la comunicación del resultado final por parte del laboratorio, en los casos en los que se ha solicitado una segunda muestra por resultado dudoso/positivo en la primera muestra; NI: no se han aportado datos al SICN.
√: cumple el nivel óptimo; √: cumple el nivel aceptable.

Anexo 4. Tablas de evidencia

4.1 Programas de cribado internacionales

Estudio	Resultado
Cita: Guo et al. (2018) (15, 24). **Lugar:** China (Jining) **Técnica:** LC-MS/MS (*NeoBase™ Non-derivatized MS/MS Kit y TQD tandem mass spectrometry system*) **Toma de muestra:** 3º-10º día de vida. Prematuros: no informa. **Patologías cribadas:** 25 ECM: incluye MSUD, IVA y HCY (CBS). **Cohorte:** 48 297 RN Ene 2015-Dic 2015 **Proceso de análisis:** En caso de resultado positivo, se realiza rellamada para repetir el test. Si repite el positivo en la 2ª muestra, se realizan pruebas de seguimiento (bioquímicas y genéticas). **Análisis confirmatorio:** Aminoácidos en plasma y orina, análisis del metabolismo de pterinas en orina, análisis de actividad enzimática y análisis genético. **Financiación:** Beca de la Fundación de Ciencias Naturales de la Provincia de Shandong, Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China, Programa de Ciencia y Tecnología para el Bienestar Público de Jining, Desarrollo del Proyecto de Ciencias y Tecnología de la Provincia de Shandong, Proyecto del Fondo Juvenil de la Universidad de Medicina de Jining, y Proyecto de Ciencia y Tecnología de la Educación Superior de Provincia de Shandong. **Conflicto de interés:** Los autores declaran ausencia de conflicto de interés	**Puntos de corte** (tomados de Yang 2018): MSUD: Leu > 300 µmol/l; Leu/Phe > 5.46 µmol/l; Val > 300 µmol/l HCY (CBS): Met > 55 µmol/l IVA: C5 > 0.43 µmol/l; C5/C2 > 0.04 µmol/l **Resultados:** (globales para todo el programa) Retest: no informa. Rellamada: 725 RN (1.5%), 44 pérdidas en la rellamada. De 769 positivos en la 1ª prueba (1.59%) se rellamó con éxito a 725 (1.5%) para 2ª muestra (44 pérdidas). Se confirmaron 41 ECM (MA, PKU, PCD, MSUD, ARG, OTD, SCAD, GAII, GAI); %FP=1.59; VPP: 5.66%. Incidencia de ECM 1/1178 (Aa: 1 / 2 841; FAO: 1 / 5 366; OA: 1 / 3019). **Periodo de seguimiento:** 12 meses. **Pérdidas:** 44 RN en la rellamada. **Descripción de los casos:** no se describen los casos de MSUD.

ECM	Punto de corte	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN
MSUD	Leu > 300 Leu/Phe > 5.46 Val > 300	2	48 297	1: 24 149	4.14
IVA	C5 > 0.43 C5/C2 > 0.04	0			
HCY (CBS)	Met > 55 Met / Phe >0.95	0			

Estudio	Resultado
Cita: Chong et al. (2017) (16). **Lugar:** Hong Kong (13 unidades privadas y públicas coordinadas por el Centro de Errores Innatos del Metabolismo [CIEM] de la Universidad China de Hong Kong). **Técnica:** MS/MS (*Neobase MS/MS Kit* y *Quattro Micro quadrupole mass spectrometer*). **Toma de muestra:** Entre 24 horas y 7 días de vida. Prematuros: no informa. **Patologías cribadas:** 34 ECM: incluye MSUD, IVA y HCY (CBS) **Cohorte:** 30 448 RN (cobertura 16%) Jul 2013-Jul 2016 **Proceso de análisis:** Clasificación resultados positivos: • "dudoso", ligera elevación sobre el punto de corte • "positivo", notable elevación o el patrón analítico era altamente sugestivo de un ECM específico. Para cada positivo se recogió una 2ª muestra (rellamada) de sangre y orina para el análisis confirmatorio. **Análisis confirmatorio:** Análisis bioquímico y genético. **Financiación:** Fundación Joshua Hellmann para Enfermedades Raras. **Conflicto de interés:** Los autores declaran la ausencia de conflictos.	**Puntos de corte:** C5 < 0.48 µmol/L Met < 39 µmol/L Phe < 88 µmol/L Cit < 30 µmol/L En la fase inicial, se calcularon los puntos de corte mediante el percentil 1 y 99 de 200 RN sanos. Estos puntos de corte se actualizaron con regularidad a medida que se fueron acumulando más datos. Además, se compararon con los puntos de corte validados clínicamente en el proyecto R4S MS/MS. **Resultados:** (globales para todo el programa) Retest: no informa Rellamada: 39 (0.128 %). 39 RN obtuvieron un resultado positivo (35 dudosos y 4 positivos) y fueron rellamados para obtener una 2ª muestra. Se confirmaron 6 VP (2 MCAD, 1 CACT y 3 condiciones medias: hiperfenilalaninemia, MAT y 2-MGB). Un RN mostró un resultado alterado y permitió el diagnóstico materno de CUD. Todos los RN permanecieron asintomáticos al final del seguimiento. FP = 32 (0.105 %), ninguno para MSUD; FN = 1 (deficiencia de citrina), Incidencia de ECM del programa 1: 4355 RN. El 81 % de los resultados del cribado estuvieron disponibles en 2 días y en 4 días para el 95 %.

ECM	Punto de corte	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN
MSUD	-	0	30 448	-	-
IVA	C5 < 0.48 µmol/L	0		-	-
HCY (CBS)	Met < 39 µmol/L	0		-	-

ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	% Sens.	% Esp.	% VPP	% VPN
IVA	-	0	NI	1	0.0032	-	-	0	-
HCY (CBS)	-	0	NI	1	0.0032	-	-	0	-

Periodo de seguimiento: 7 años y 5 meses.

Pérdidas: ninguna.

Descripción casos:
Un RN mostró elevación de C5 en la primera y segunda muestra. El análisis de ácidos orgánicos en orina mostró elevación de 2-metilbutilglicina, altamente sugestivo de deficiencia de 2-MGB y descartando IVA que presenta el mismo marcador. El análisis genético en el gen *ACADSB* confirmó el diagnóstico.
Otro RN mostró elevación de metionina en la primera y segunda muestra. El análisis genético descartó el diagnóstico de HCY (CBS) y confirmó la deficiencia de MAT.

Estudio	Resultado
Cita: Al-Jasmi et al. (2016) (17, 91). **Lugar:** Emiratos Árabes. **Técnica:** MS/MS (*API 3200*™). **Toma de muestra:** 48 horas-3º día de vida. Prematuros: no informa. **Patologías cribadas:** 29 ECM: incluye MSUD, IVA y HCY (CBS). **Cohorte:** 362 927 RN. 2011-2014. **Proceso de análisis:** Si la muestra es positiva, se contacta con la familia y se realizan pruebas de confirmación en sangre y orina (91). **Análisis confirmatorio:** Según las guías del ACMG (*American College of Medical Genetics*). **Financiación:** No informa. **Conflicto de interés:** Los autores declaran la ausencia de conflicto. *Nº de nacimientos obtenidos del *National Bureau of Statistics*, disponible en: http://www.uaestatistics.gov.ae.	**Puntos de corte:** MSUD: Leu > 300 µmol/L. IVA: C5 ≥ 0.7 µmol/L. HCY (CBS): -. **Resultados:** Retest: no informa. Rellamada: no informa. 55 muestras fueron positivas en el proceso de cribado. Se diagnosticaron 114 ECM (6 MSUD, 1 IVA), de los cuales el 48% proceden de población nacional (55 ECM, entre los que incluye 1 MSUD, 1 IVA). A través del cribado neonatal se identificaron 8 enfermedades maternas: 5 RN fueron positivos a C5OH debido a la deficiencia 3-MCAD materna y 3 RN fueron positivos a C3 por la deficiencia materna de vitamina B12. Intervalo de tiempo entre el nacimiento y la primera visita para los RN con resultado VP o FP: 19 ± 15 días, intervalo entre la toma de muestra y la obtención de un resultado VP: 2.5 ± 1.4 días, intervalo entre resultado VP y primera visita clínica: 3.2 ± 1.8 días. El 8 % (9/114) de los RN con un ECM debutó antes de obtener los resultados del cribado, y en el 4 % (5/114) no se realizó la prueba al nacer por diversas razones, procesándose esas muestras en la primera visita clínica. Muchos de estos RN tuvieron resultados no favorables. **Periodo de seguimiento:** 48 meses **Pérdidas:** 23 RN con resultado positivo se perdieron antes de realizar las pruebas de confirmación. **Descripción de los casos:** MSUD: de los 6 casos diagnosticados, no se realizó en cribado en 2 RN. El primero de ellos se presentó a los 11 días de vida en mal estado de alimentación. El diagnóstico se realizó a la edad de 21 días y falleció en poco tiempo. En el segundo RN, la familia no autorizó el cribado. El cribado se realizó a los 10 días de vida y se sometió a un trasplante de hígado. En el RN nacional se diagnosticó la mutación por cambio de nucleótido en el gen *DBT* c.1281+1G>T, y en los RN residentes mutaciones por cambio de nucleótido en los genes *BCKDHA* c.1227 y c.1229 del CTC, c.335T>C, gen *DBT* c.634 C>T y gen *BCKDHB* c.490G>A, todas ellas consideradas nuevas. IVA: el diagnóstico se realizó al nacer en base a antecedentes familiares, Se diagnosticó una mutación (cambio de nucleótido) en el gen *IVD* c.1193G>A en un RN nacional. Buen estado clínico.

ECM	Punto de corte	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN
MSUD	Leu > 300	6	362 927	1: 60 48	1.65
IVA	C5 ≥ 0.7	1		1: 362 927	0.27
HCY (CBS)	–	0		–	–

Estudio	Resultado
Cita: Hassan et al. (2016) (18, 23). **Lugar:** Egipto (Cairo, Kaliobeya, Assiut). **Técnica:** MS/MS (*Quattro Micro*). **Toma de muestra:** 3-7 días de vida. Prematuros: no informa. **Patologías cribadas:** >30 ECM: incluye MSUD, IVA y HCY (CBS). **Cohorte:** 25 276 RN. Ene 2008-Nov 2008 (estudio piloto). **Proceso de análisis:** Las muestras positivas en el primer test, se reanalizan (en un duplicado). Si repite positivo, se envía a evaluación clínica y test de confirmación. **Análisis confirmatorio:** No se especifica. **Financiación:** Proyecto financiado por la Unión Europea: Programa de prevención, detección temprana e intervención temprana en niños egipcios con discapacidades genéticas y niños en riesgo. **Conflicto de interés:** Los autores declaran la ausencia de conflicto.	**Puntos de corte:** Inicialmente utilizaron los umbrales del CDC y de la literatura (percentil 99) (23). Posteriormente, establecieron sus propios umbrales poblacionales, basados en un amplio número de muestras normales reclutadas del programa de cribado en marcha. MSUD: Leu /Ile ≥290 µmol/L, Val ≥270 µmol/L (inicialmente Leu/Ile >305.5 µmol/L, Val >321.2 µmol/L, Met >34.16 µmol/L). IVA: C5 ≥0.7 µmol/L (inicialmente C5 >0.88 µmol/L). HCY (CBS): Met (inicialmente Met >34.16 µmol/L). **Resultados:** Retest: 38 (0.15 %). Rellamada: 31 (0.12 %). Del total de muestras analizadas, 38 fueron positivas en la primera prueba. Al reanalizarlas en un duplicado, 31 continuaron siendo positivas. Se diagnosticaron 13 ECM (5 PKU, 1 MSUD, 2 MMA, 2 IVA, 1 PA, 1 BKT y 1 PCD), FP= 18 (0.071%), el 72 % de los FP se debieron a alteraciones de C3, C5-OH y Tyr. La introducción de ratios (C3/C2, C3DC/C10, Phe/Tyr y Leu/Phe) redujo la tasa de FP, especialmente las debidas a C3. FN=0; ningún RN negativos en el cribado manifestó más tarde una enfermedad detectada por MS/MS. Prevalencia global de ECM: 1: 1944. No se encontraron diferencias significativas entre las prevalencias geográficas de ECM de las 3 provincias.

ECM	Punto de corte	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN
MSUD	Leu /Ile ≥ 290 Val ≥ 270	1	25 276	1: 25 276	3.96
IVA	C5 ≥ 0.7	2		1: 12 638	7.91
HCY (CBS)	Met	0		-	-

ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	% Sens.	% Esp.	% VPP	% VPN
MSUD	–	1	0	–	–	100	–	–	-
IVA	–	2	0	DA	–	100	–	–	-
HCY (CBS)	–	0	0	–	–	–	–	–	-

Periodo de seguimiento: 10 meses.

Pérdidas: No informa.

Descripción de los casos:

MSUD: 1 caso detectado en el cribado, con valores Leu/Ile: 1945 µmol/L y Val: 497 µmol/L.

IVA: 2 casos detectados en el cribado. Uno con valor C5: 7.9 µmol/L y otro con C5: 13.3 µmol/L. El diagnóstico preliminar se realizó en base a la elevación del nivel de C5 >2 y de la ratio C5/C2 >0.06 y se confirmó con el análisis del perfil de ácidos orgánicos en orina mediante GS/MS, que detectó elevación de isovalerilglicina.

Entre enero 2008 y enero 2015 se recibieron 3900 muestras de niños (entre 1 semana-15 años) sospechosas de ECM,

clínicamente de alto riesgo, entre los que se diagnosticaron 235 casos de 20 ECM diferentes (17 MSUD, 9 IVA, 4 HCY (CBS)). Las 7 enfermedades más frecuentes diagnosticados en niños de riesgo (sospecha clínica) coincidieron con las 7 más comunes detectadas en el programa piloto de cribado (PKU, MMA, IVA, MSUD, PA, BKT y PCD).

Estudio

Cita:
Yunus et al. (2016) (19).

Lugar:
Malasia (multicéntrico: 11 hospitales públicos).

Técnica:
MS/MS (*Quattrro micro tandem mass spectrometer*)

Toma de muestra:
Entre 24 horas y 7 días de vida.
Prematuros: RN <37 semanas y los bebés de padres extranjeros fueron excluidos.

Patologías cribadas:
27 ECM: incluye MSUD, IVA y HCY (CBS)

Cohorte:
30 247 RN (cobertura <10% población)
Jun 2006-Dic 2008

Proceso de análisis:
Si la muestra supera el punto de corte se reanaliza (en un duplicado). Si continúa elevado, se realiza rellamada (2ª muestra) y se recoge muestra de sangre y orina para confirmar el diagnóstico.

Análisis confirmatorio:
Análisis de ácidos orgánicos y aminoácidos en orina y sangre.

Financiación:
Beca del Instituto de Investigación Médica del Ministerio de Salud de Malasia.

Conflicto de interés:
No se informa

Resultado

Puntos de corte: Se establecieron en base a 21 417 muestras procedentes del estudio (percentil 99).
MSUD: Leu + Ile > 250 µmol/L (inicialmente > 300 µmol/L)
IVA: C5 > 0.45 µmol/L
HCY (CBS): Met > 40 µmol/L

Resultados:
Retest: 1 192 (4.09 %).
Rellamada: 252 (0.86 %) (11 pérdidas para el análisis de confirmación).
De total de muestras, 29 859 se recibieron en el laboratorio en condiciones aceptables. Se reanalizaron 1192 (4.09 %) muestras por superar los umbrales de corte. En el reanálisis, 940 muestras resultaron normales y 252 mostraron verdadera elevación (presunto positivo). Para el test de confirmación se recibieron muestras de sangre y orina de 241 RN (2 con menos de 48 horas, el resto después de 1 semana).
Se confirmaron 8 VP (2 MSUD, 2 MMA, 1 acidemia etilmalónica, 2 acidemias argininosuccínica y 1 IVA) y 2 FN (1 MSUD, 1 TYR I). Tasa de detección de ECM 1: 2916 RN. Sensibilidad 80 % y especificidad 99 %. Eficiencia del transporte= 32.63 % (nº muestras que llegan al laboratorio en 48 horas), eficiencia del transporte (72 horas) = 74.41 %.
Durante el periodo de estudio, se recibieron, además, muestras de 699 RN clínicamente sintomáticos con una edad mayor de 7 días y se diagnosticaron 2 ECM (acidemia propiónica y citrulinemia tipo II).

ECM	Puntos de corte	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN
MSUD	Leu + Ileu > 250	3	29 859	1: 9953	10.05
IVA	C5 > 0.45	1		1: 29 859	3.35
HCY (CBS)	Met > 40	0		-	-

ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	% Sens.	% Esp.	% VPP	% VPN
MSUD	-	2	1	-	-	66.67	-	-	-
IVA	-	1	0	DA	-	100	-	-	-
HCY (CBS)	-	0	0	-	-	-	-	-	-

Periodo de seguimiento: 30 meses.

Pérdidas: el 1.26 % (388) de las muestras se rechazaron por no ser adecuadas para el análisis (error en el muestreo). No se recibieron 9 muestras de orina y plasma para confirmación.

Descripción de los casos: No se describen

FN: 2 RN con resultado cribado normal, presentaron síntomas en la infancia. En uno de ellos, el valor Leu+Ileu estuvo por debajo del punto de corte y en el otro, inicialmente el valor de Tir estaba elevado, pero se normalizó en el retest. Estos FN se debieron al elevado punto de corte del marcador de la MSUD (Leu+Ileu) y a la ausencia de la prueba de segundo nivel (succinilacetona) para la TYR I. En consecuencia, el umbral de corte de la MSUD se recalculó.

Estudio

Cita:
Scolamiero et al. (2015) (20).

Lugar:
Italia (Región Campaña)

Técnica:
LC-MS/MS (*API 400*™)

Toma de muestra:
48-72 horas de vida.
Prematuros: se analiza un duplicado.
Bajo peso (<1800 gr): se recogen 3 muestras durante el 1er mes de vida (48 horas, 15 y 30 días) con notificación de la sospecha solo después de la última.
Nutrición parenteral: nueva muestra a las 48 horas de finalizar la nutrición.

Patologías cribadas:
29 ECM: incluye MSUD, IVA y HCY (CBS)

Cohorte:
45 466 RN
May 2007-Sep 2014

Proceso de análisis*:
Si resultado + se reanaliza en un duplicado (<12 horas). Si repite + se realiza rellamada para obtener nueva muestra (retest). Si repite + se envía a confirmación.

Análisis confirmatorio:
Estudio bioquímico en sangre y orina, análisis genético.

Financiación:
Beca del Ministerio de Educación, de la Universidad Ricerca-Rome PS35-126/IND, de la Fundación IRCCS y del Ministerio de Salud.

Conflicto de interés:
No informa.

Resultado

Puntos de corte:
MSUD: Primario: Va, Leu/Ile µmol/L. Secundario: Val/Phe µmol/L, (Ile+Leu)/Phe µmol/L, (Ile+Leu)/Ala µmol/L.
IVA: Primario: C5 ≥ 0.43 µmol/L. Secundario: C5/C0 µmol/L; C5/C2 µmol/L, C5/C3 µmol/L.
HCY (CBS): Met >20 µmol/L., Hcy.

Resultados:
Retest: no informa.
Rellamada: no informa.
Se diagnosticaron 24 ECM (5 MCADD, 1 MMACblC, 2 MMA, 1 PA, 1 IVA, 1 IBDHD, 1 BKT, 1 SCAD, 1 3-MCC1 FTCD y 1 CBS, 8 de las cuales de origen materno (7 deficiencias de Vit B12 y 1 CUD). Incidencia global: 1:2842, % FP = 1.33 y % FN = 0.

ECM	Puntos de corte	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN
MSUD	Val Leu/Ile Val/Phe *(Ile+Leu)/Phe* *(Ile+Leu)/Ala*	0	45 466	–	–
IVA	C5 ≥ 0.43 C5/C3 ≥ 0.37 C5/C4 ≥ 1.96	1		1:45 466	1.19
HCY (CBS)	Met > 20 Hcy	1		1:45 466	1.1

ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	% Sens.	% Esp.	% VPP	% VPN
IVA	-	1	0	DA	-	100	-	-	-
HCY (CBS)	-	0	0	-	-	-	-	-	-

Periodo de seguimiento: 89 meses.

Pérdidas: ninguna.

Descripción de los casos:
IVA: asintomático al nacer y desarrolló hipotonía en los primeros días de vida. El cribado indicó ↑C5 y de las ratios C5/C3 y C5/C4. El análisis de ácidos orgánicos (isovalerilglicina y ácido 3-hidroxiisovalérico) en orina confirmó el diagnóstico. El análisis genético mostró que el paciente era homocigoto y portaba la mutación c.464+2t>c.
HCY (CBS): en la prueba de cribado mostró una alta concentración de Met y Hcy, sin presencia de ácido metilmalónico. El análisis molecular del gen *CBS* mostró que el paciente era homocigoto para la mutación c.346G>A (p.G116R).
*Según la guía de la Sociedad Italiana para el estudio de las enfermedades metabólicas hereditarias, disponible en: https://www.simmesn.it/images/documents/glexpnbs2008.pdf.

Estudio

Cita:
Lim et al. (2014) (21).

Lugar:
Singapur (KK Hospital Materno Infantil, Hospital Universitario Nacional y Hospital General de Singapur).

Técnica:
ESI/MS/MS (API 2000 durante el piloto 2005-2009 y API 3200 a partir de 2009).

Toma de muestra:
24-72 horas de vida (independiente de la edad gestacional o estado nutricional). Edad media 47.9 horas.
Prematuros (<36 semanas): 2 muestras adicionales a la 2ª y 3ª-.4ª semana de vida.

Patologías cribadas:
42 ECM: 20 principales (*core condition*) que incluye MSUD, IVA y HCY (CBS) y 22 secundarias (*secondary condition*).

Cohorte:
177 267 RN (cobertura 71 %).
Piloto (jul 2006-jul 2010): 61 313 RN.
Definitivo (ago 2010-abr 2014): 115 954 RN.

Proceso de análisis:
Si la muestra está significativamente alterada, se reanaliza en un duplicado (misma muestra). Si el resultado está próximo al valor límite se requiere una nueva muestra (rellamada).

Análisis confirmatorio:
Estudios bioquímicos y/o moleculares.

Financiación:
Premio del Programa de Desarrollo del Servicio de Salud (HSDP) financiado por el Ministerio de Salud.

Conflicto de interés:
Los autores declaran ausencia de conflicto de interés.

Resultado

Puntos de corte:
Durante el piloto (Jul 2006-Jul 2010) se utilizó el percentil 99 de la distribución de la población normal (procede del análisis de 3000 RN sanos). A partir de agosto de 2010 se utilizó el valor absoluto en lugar del percentil 99 (datos procedentes de 34 983 RN). Dichos umbrales de corte se revisan y evalúan anualmente por el laboratorio.
MSUD: Val > 200 µmol/L; Xle > 220 µmol/L; Val/Phe > 3.5 µmol/L; Xle/Ala > 1.2 µmol/L; Xle/Phe > 3.8 µmol/L.
IVA: C5 > 0.50 µmol/L; C5/C3> 0.40 µmol/L; C5/C0 > 0.003 µmol/L.
HCY (CBS): Met > 55 µmol/L; Met/Phe > 1.0 µmol/L; Met/Xle > 0.5 µmol/L; Met/Cit > 4.0 µmol/L; Met/Tyr > 0.70 µmol/L.

Resultados:
Retest: no informa
Rellamada (piloto): 487 (0.79 %)
Durante el programa piloto, 667 muestras fueron positivas en la 1ª muestra (1.1 % RN). 180 muestras (0.3 %) se enviaron directamente a confirmación y 487 precisaron una 2ª muestra, de las czles, aproximadamente el 73 % fueron normales. El 54 % de las rellamadas fueron por elevaciones de Tir, C3 y C5DC. Se confirmaron 20 ECM. Al reajustar los puntos de corte para la tirosina, la C3 y la C5DC y al introducir un cribado en dos pasos para la MMA y la Tyr-I reducen significativamente la tasa de FP y el porcentaje de rellamada.
Globalmente se confirmaron 56 ECM (11 enfermedades principales y 7 de las secundarias) y 9 deficiencias maternas.
Tasa de detección ECM: 1: 3165, Sensibilidad: 93.3 %, Especificidad: 99.95 %, VPP: 17.6 %, VPN: 99.99 %, FP: 262, % FP: 0.147 % y FN: 4 (1 OTC y 3 CTN-III).
Resultados del cribado en 1.64 días o 3.8 días si es necesario realizar una prueba de segundo nivel (MMA y succinilacetona). Intervalo de tiempo entre el diagnóstico y el inicio de tratamiento: 8.7 días.

ECM	Marcadores	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN
MSUD	Val> 200 Xle> 220 Val/Phe > 3.5 Xle/Ala > 1.2 Xle/Phe > 3.8	2	177 267	1: 88 634	1.13
IVA	C5> 0.50 C5/C3> 0.40 C5/C0 > 0.003	1		1: 177 267	0.56
HCY (CBS)	Met> 55	0		-	-

ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN
MSUD	177 259	2	0	6	0.003	100	99.99	25	100
IVA	177 254	1	0	12	0.007	100	99.99	7.69	100
HCY (CBS)	177 261	0	0	6	0.003	-	99.99	0	100

Periodo de seguimiento: 93 meses.

Pérdidas: No informa.
Descripción de los casos: No se describen.

Estudio	Resultado
Cita: Feuchtbaum et al. (2012) (22). **Lugar:** California (GDSP: Programa de Cribado de Enfermedades Genéticas). **Técnica:** MS/MS. **Toma de muestra:** 12-72 horas de vida (rango 12 horas-6 días). Prematuros: no informa. **Patologías cribadas:** >31 ECM: incluye MSUD, IVA y HCY (CBS). **Cohorte:** 2 282 138 RN (cobertura ≈ 99 %). Jul 2005-Jul 2010. **Proceso de análisis:** RN + en el cribado inicial se envían a confirmación. **Análisis confirmatorio:** No se especifica. **Financiación:** Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC). **Conflicto de interés:** Los autores declaran ausencia de conflicto de interés.	**Puntos de corte** (tomados de Puckett 2010 (92)): MSUD: Xle ≥200 µmol/L; Xle/Ala ≥ 1.5 µmol/L **Resultados:** Retest: no informa Rellamada: no informa Se identificaron 4 126 casos en todo el programa, 28 FN (0.67 %) que incluyen 10 CAH, 8 CH, 7 CF, 2 MSUD, 1 acidemia argininosuccínica. Además, se diagnosticó 1 MSUD y 2 CF de forma prenatal debido a la historia familiar. Prevalencia global del programa: 200 casos/100 000 RN. Prevalencia MSUD: 0.9 (0.5-1.6)/100 000; Prevalencia IVA: 0.9 (0.5-1.5)/100 000; Prevalencia HCY (CBS): 0 (0-0.3)/100 000. Sensibilidad: 99.32 %. El 96.6% de las muestras se recogieron entre 12 y 72 horas.

ECM	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN
MSUD	19	2 282 138	1:120 112	0.83
IVA	19		1:120 112	0.83
HCY (CBS)	0		–	–

[a]: Cálculo propio a partir de los datos de prevalencia proporcionados.

ECM	VN	VP	FN	FP	% FP	% Sens.	% Esp.	% VPP	% VPN
MSUD	–	19	2	–	–	90,5	–	–	–
IVA	–	21	0	–	–	100	–	–	–
HCY (CBS)	–	0	0	–	–	–	–	–	–

Periodo de seguimiento: 60 meses.

Pérdidas: No informa

Descripción de los casos:
MSUD: 2 FN que presentaban formas variantes de inicio tardío. Ninguno de ellos estaba con nutrición parenteral.

4.2 Estudio piloto

Estudio

Lugar:
Programa Aragón

Técnica:
MS/MS

Toma de muestra:
32 – 54 horas de vida.
Prematuros: no existen puntos de corte específicos. Se repite en cribado a los 21 días en prematuros extremos, edad gestacional <33 semanas y neonatos trasfundidos.

Patologías cribadas:
MSUD, IVA y HCY (CBS)

Cohorte:
21 363 RN (cobertura: 99.8 %)
2016-2017

Proceso de análisis:
Las muestras + se reanalizan en duplicado de la misma tarjeta y si repite el + se solicita 2ª muestra. Si mantiene el + se deriva a la unidad de seguimiento para su confirmación diagnóstica. En caso de que el valor obtenido se extremadamente elevado, se deriva directamente a la unidad de seguimiento.

Análisis confirmatorio:
No se especifica.

Resultado

	2016	2017	TOTAL
Nº nacimientos	10 924	10 489	21 413
RN participantes	10 881	10 489	21 370
RN analizados MS/MS	10 874	10 489	21 363
Edad toma muestra (horas) P_{50}: P_{95}: P_{99}:	 48 48 72	 62 82 105	 32 42 54

Resultados para 2017:

ECM	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN
MSUD	0	10 489	–	–
IVA	0		–	–
HCY (CBS)	0		–	–

ECM	Umbral detección (µmol/L)	Polación cribada	VN	VP	FN	FP1/2	N derivados	% FP	% S	% E	% VPP	% VPN
MSUD	Primarios: Xle >239.5 Xle/Phe >4.2 Xle/Ala >1 Val/Phe >4.2 Secundarios: Val >237.8	10 489	NI	0	NL	5/0	0	0.048	–	–	0	–
IVA	Primarios: C5 >0.93 Secundarios: C5/C0 >0.06 C5/C2 >0.05 C5/C3 >0.63		NI	0	NL	33/1	1	0.324	–	–	0	–
HCY (CBS)	Met >34.09 Met/Phe >0.64 Met/Leu >0.25		–	0	NL	2/1	1	0.028	–	–	0	–

Descripción de los casos: no informa.

Estudio	Resultado

Lugar:
Programa Castilla-La Mancha

Técnica:
MS/MS

Toma de muestra:
66-132 horas de vida.
Prematuros: no informa.

Patologías cribadas:
MSUD, IVA y HCY (CBS)

Cohorte:
29 823 RN (cobertura: 99.4 %)
2016-2017

Proceso de análisis:
No informa.

Análisis confirmatorio:

No se especifica.

	2014	2015	2016	2017	TOTAL
Nº nacimientos	15 942	15 777	15 445	14 579	**61 746**
RN participantes	15 924	15 680	15 335	14 488	**61 427**
RN analizados MS/MS	15 924	15 680	15 335	14 488	**61 427**
Edad toma muestra (horas) P_{50}: P_{95}: P_{99}:	 120 144 168	 48 120 120	 48 72 120	 48 72 120	 **66** **102** **132**

Resultados para el periodo 2016-2017:

ECM	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN
MSUD	0	29 823	–	–
IVA	0		–	–
HCY (CBS)	1		1:29 823	3.35

ECM	Umbral detección (µmol/L)	Polación cribada	VN	VP	FN	FP1/2	N derivados	% FP	% S	% E	% VPP	% VPN
MSUD	Leu+Ile ≥241.34 Val ≥224.51 Leu/Ala ≥0.91 Leu/Phe ≥5.70 Val/Phe ≥4.68	29 823	NI	0	NL	3/3	3	0.020	–	–	0	–
IVA	C5 ≥0.53 C5/C0 ≥0.025 C5/C2 ≥0.04 C5/C3 ≥0.50 C5/C8 ≥16		NI	0	NL	1/2	2	0.010	–	–	0	–
HCY (CBS)	Met ≥ 35.54 Met/Phe ≥0.82 Met/Tyr ≥0.56 Met/Cit ≥3.93		–	1	0	0/1	2	0.003	–	–	100	–

[a]: umbrales de corte tomados del programa de detección precoz de enfermedades congénitas endocrinas y metabólicas de Castilla-La Mancha (39).

Estudio

Lugar:
Programa Cataluña

Técnica:
MS/MS

Toma de muestra:
50-129 horas de vida
Prematuros: no informa.
Nutrición parenteral: se calcula un score comparativo.

Patologías cribadas:
MSUD, IVA y HCY (CBS)

Cohorte:
136 515 RN (cobertura: 99.9 %)
2016-2017

Proceso de análisis:
1er paso: se analiza Xle y Val. En caso de superar el umbral de corte se reanaliza en un duplicado. Si mantiene el + se calcula un score de probabilidad de la enfermedad. Si el valor de score supera la normalidad se realiza el biomarcador de 2º nivel (Allo-Ile), en la 1º muestra.
Desde la introducción de Allo-Ile como 2º marcador en 1ª muestra (2015) dejan de solicitar 2.as muestras.

Análisis confirmatorio:
No se especifica.

Resultado

	2016	2017	TOTAL
Nº nacimientos	67 909	66 495	134 404
RN participantes	69 150	67 154	136 304
RN analizados MS/MS	39 361	67 154	136 515
Edad toma muestra (horas) P_{50}: P_{95}: P_{99}:	 51 90 123	 50 90 126	 50,5 90 129

Resultados: periodo 2013-2018:

ECM	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN
MSUD	1	405 849	1:405 849	0.25
IVA	2		1:202 925	4.49
HCY (CBS)	4		1:101 462	0.98

Resultados para el periodo 2016-2017:

ECM	Umbral detección (µmol/L)	Polación cribada	VN	VP	FN	FP1/2	N derivados	% FP	% S	% E	% VPP	% VPN
MSUD	Xle >280 Val >323 2º nivel: Allo-Ile	136 515	NI	0	NI	137/0	0	0.10	–	–	0	–
IVA	*C5 >0.9* *2º nivel: C5 (plasma); 3-OH-isovalérico, IVG, 2-metilbutirilglicina (orina)*		NI	DA	NI	NI	NI	NI	–	–	–	–
HCY (CBS)	Met >35 2º nivel: Hcy 3er nivel: Met, Hcy		NI	3	168/11	168/11	14	0.13	–	–	1.67	–

Descripción de los casos:
MSUD: en el periodo 2013-2018, derivan a la unidad de referencia 1 RN que es confirmado (VPP: 100 %)
IVA: en el periodo 2013-2018, derivan a la unidad de referencia 5 RN y confirman 2 casos de IVA (VPP: 40 %).
HCY (CBS): en el periodo 2013-2018, derivan a la unidad de referencia 12 RN y confirman 4 casos de HCY (CBS) (VPP: 33.3 %).

Estudio

Lugar:
Programa Galicia

Técnica:
MS/MS

Toma de muestra:
72-225.5 horas de vida.
Prematuros y otras situaciones especiales (ingresados en UCI, gemelos): se repite la muestra a los 14 días. En caso de trasfusión previa se repite la muestra a los 14 días y al mes post trasfusión.

Patologías cribadas:
MSUD, IVA y HCY (CBS)

Cohorte:
117 510 RN (cobertura: 99.9 %)
2012-2017

Proceso de análisis:
Las muestras + se reanalizan en duplicado de la misma tarjeta y si repite el + se solicita 2ª muestra. Si en la 2ª muestra vuelve a dar + se deriva a la unidad de seguimiento para su confirmación. En caso de que el valor obtenido se extremadamente elevado, se deriva directamente a la unidad de seguimiento.

Análisis confirmatorio:
No se especifica.

Resultado

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	TOTAL
Nº nacimientos	21 137	19 783	19 622	19 393	19 047	18 407	**117 389**
RN participantes	21 071	19 713	19 613	19 383	19 025	67 154	**117 210**
RN analizados MS/MS	21 071	19 713	19 613	19 383	19 025	67 154	**117 210**
Edad toma muestra (horas) P_{50}: P_{95}: P_{99}:	–	–	–	–	72 131 227	72 131 224	**72** **131** **225,5**

Resultados para el periodo 2012-2017:

ECM	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN
MSUD	4	117 210	1:29 302	3.41
IVA	1		1:117 210	0.85
HCY (CBS)	0		–	0.98

Resultados 2016-2017:

ECM	Umbral detección (µmol/L)	Polación cribada	VN	VP	FN	FP1/2	N derivados	% FP	% S	% E	% VPP	% VPN
MSUD 2016	Primarios: Xle >263; Val >251 Xle/Phe >4.52; Xle/Ala >1.07 Secundarios: Val/Phe; Xle/Tir; Xle+Val/Phe+Tir; Met/Xle 2º nivel: Allo-Ile (plasma), ácido 3OH-isovalérico (orina)	19 025	NI	1	NI	–	–	–	–	–	0	–
IVA 2016-2017	Primarios: C5 >0.83; C5/C0 >0.03 Secundarios: C5/C3; C5/C2 2º nivel: C5 (plasma), IVG, 3-OH-isovalérico (orina)	37 730	—	0	NI	NI	NI	–	–	–	0	–
HCY (CBS) 2016-2017	Primarios: Met >50; Met/Phe >0.75 Secundarios: Met/Xle, Met/Cit; MET/Tyr; C3/Met 2º nivel: Hcy, Ac metilmalónico	37 730	NI	0	NI	NI	–	–	–	–	–	–

Descripción de los casos:

MSUD: el programa gallego inició el cribado de la MSUD en el año 2000, y para el periodo 2000-2017 detectaron 9 casos de MSUD. Cinco de ellos fueron diagnosticados en el periodo 2000-2010 y han sido excluidos de esta revisión por haber sido considerados en el informe previo de 2012.
Para el periodo 2012-2017 detectan 4 casos nuevos de MSUD clásica. Dos de ellos fueron asintomáticos al diagnóstico y los otros dos, presentaron clínica antes del cribado. Los 4 casos están clínicamente controlados.
IVA: confirman un caso en 2013, diagnosticado en el periodo neonatal por cribado. Paciente asintomático al diagnóstico y estado clínico controlado.
HCY (CBS): el cribado de la HCY (CBS) se inició en el año 2000. En 2004 se identifica un caso de enfermedad en el periodo neonatal por cribado, asintomático al diagnóstico y clínicamente controlado.

Estudio

Lugar:
Programa Madrid

Técnica:
MS/MS

Toma de muestra:
50-63 horas de vida.
Prematuros: no informa.

Patologías cribadas:
MSUD, IVA y HCY (CBS)

Cohorte:
130 980 RN
2016-2017

Proceso de análisis:
No informa.

Análisis confirmatorio:
No se especifica.

Resultado

	2016	2017	TOTAL
Nº nacimientos	62 686	–	62 686
RN participantes	67 073	63 907	130 980
RN analizados MS/MS	67 073	63 907	130 980
Edad toma muestra (horas) P_{50}: P_{95}: P_{99}:	 48 48 72	 52 54 55	 50 51 63,5

Resultados para el periodo 2016-2017:

ECM	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN
MSUD	1	130 980	1:130 980	0.76
IVA	0		–	–

Resultados para 2017:

ECM	Umbral detección[a] (µmol/L)	Polación cribada	VN	VP	FN	FP1/2	N derivados	% FP	% S	% E	% VPP	% VPN
MSUD	Primarios: Xle >240 Val >220 Secundarios: Xle/Ala >0.91 Xle/Phe >3.75 Val/Phe >3.41	63 907	NI	1	NI	53/1[b]	4	0.084	–	–	1.8	–
IVA	Primarios: C5 >0.45 Secundarios: C5/C0 C5/C2 C5/C3	63 907	NI	0	NI	62/2[c]	2	0.10	–	–	0	–

[a]: comunicación personal; [b]: para el periodo 2016-2017 informan de un total de 178 FP1, pero para el 2016 se desconoce el número de FP2 y cuantos casos se derivaron a confirmación. [c]: para el periodo 2016-2017 informan de un total de 102 FP1, pero para el año 2016, se desconoce el número de FP2 y cuantos casos se derivaron a confirmación.

Descripción de los casos:

MSUD: en 2017 se detecta un caso, asintomático al diagnóstico. El intervalo de tiempo entre el nacimiento y la obtención del resultado (en este caso sobre 2ª muestra) fueron 7 días (P50) y 8 (P95 y 99). Inicia tratamiento a los 13 días de vida.

Estudio

Lugar:
Programa País Vasco

Técnica:
MS/MS

Toma de muestra:
48-138 horas de vida.
Prematuros: no informa.

Patologías cribadas:
MSUD, IVA y HCY (CBS)

Cohorte:
74 909 RN (cobertura: 99.1 %)
2014-2017

Proceso de análisis:
Las muestras + se reanalizan en un duplicado y si repite el + se solicita una 2ª muestra, y si mantiene el + se deriva a la unidad de seguimiento para su confirmación diagnóstica.

Análisis confirmatorio:
No se especifica.

Resultado

	2014	2015	2016	2017	TOTAL
Nº nacimientos	19 807	19 215	18 569	17 389	74 980
RN participantes	19 479	19 210	18 563	17 387	74 639
RN analizados MS/MS	19 749	19 210	18 563	17 387	74 909
Edad toma muestra (horas) P_{50}: P_{95}: P_{99}:	 48 72 144	 48 48 120	 48 72 144	 48 72 144	 **48** **66** **138**

Resultados para el periodo 2014-2017:

ECM	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN
MSUD	0	74 909	–	–
IVA	3		1:24 970	4.0
HCY (CBS)	2		1:37 454	2.66

Resultados para el periodo 2016-2017:

ECM	Umbral detección (µmol/L)	Polación cribada	VN	VP	FN	FP1/2	N derivados	% FP	% S	% E	% VPP	% VPN
MSUD	Xle >263 Val >211	17 387	NI	0	NI	3/0	0	0.017	–	–	0	–
IVA	Primario: C5 >0.79 Secundario: C5/C0 >0.44 C5/C3 >0.94 (duplicado)	35 950	NI	1	NI	7/0	1	0.019	–	–	12.5	–
HCY (CBS)	Primario: Met >42 Secundario: Met/Phe >0.74 Met/Cit >6.92		NI	1	0	23/0	1	0.063	–	–	4.16	–

Descripción de los casos:
IVA: en 2014 se detectan 2 casos de enfermedad. El primer RN se diagnosticó a los 4 días de vida, sobre segunda muestra, fue asintomático al diagnóstico e inició tratamiento a los 9 días de vida. El segundo RN se diagnosticó a los 6 días de vida, también sobre segunda muestra y asintomático e inició tratamiento a los 10 días de vida. En 2016, se diagnostica otro caso en un RN a los 6 días de vida (sobre segunda muestra), asintomático, e inicia tratamiento a los 8 días de vida.
HCY (CBS): 2 RN diagnosticados a los 7 y 11 días de vida sobre segunda muestra, asintomáticos al diagnóstico. Inician tratamiento a los 16 y 13 días de vida, respectivamente.

Estudio

Lugar:
Programa La Rioja
(Las muestras de esta comunidad se analizan en Aragón)

Técnica:
MS/MS

Toma de muestra:
48-168 horas de vida.
Prematuros: no existen puntos de corte específicos. Se repite en cribado a los 21 días en prematuros extremos, edad gestacional <33 semanas y neonatos trasfundidos.

Patologías cribadas:
MSUD, IVA y HCY (CBS)

Cohorte:
2 657 RN (cobertura: 99.8 %)
2017

Proceso de análisis:
Las muestras + se reanaliza y si repite el + se solicita 2ª muestra. En caso de que el valor obtenido se extremadamente elevado, se deriva directamente a la unidad de seguimiento.

Análisis confirmatorio:
No se especifica.

Resultado

	2016	2017	TOTAL
Nº nacimientos	2 715	2 053	4 768
RN participantes	2 715	2 657	5 372
RN analizados MS/MS	2 715	2 657	5 372
Edad toma muestra (horas) P_{50}: P_{95}: P_{99}:	 48 96 192	 48 96 144	 48 96 168

Resultados 2017:

ECM	Número de casos	Población cribada	Tasa de detección	Por 100 000 RN
MSUD	0	2 657	–	–
IVA	0		–	–
HCY (CBS)			–	–

ECM	Umbral detección (µmol/L)	Polación cribada	VN	VP	FN	FP1/2	N derivados	% FP	% S	% E	% VPP	% VPN
MSUD	Primario: Xle >239.5 Xle/Phe >4.2 Xle/Ala >1 Val/Phe >4.2 Secundario: Val >237.8	2 657	NI	0	NI	–	–	–	–	–	–	–
IVA	Primario: C5 >0.93 Secundario: C5/C0 >0.06 C5/C2 >0.05 C5/C3 >0.63		–	0	0	…	–	–	100	–	–	–
HCY (CBS)	Met >34.09 Met/Phe >0.64 Met/Leu >0.25		NI	0	NI	0/0	0	–	–	–	0	–

Anexo 5. Estudios excluidos

Estudio	Motivo
Yang CJ, Wei N, Li M, Xie K, Li JQ, Huang CG, Xiao YS, Liu WH, Chen XG. Diagnosis and therapeutic monitoring of inborn errors of metabolism in 100,077 newborns from Jining city in China. BMC Pediatr. 2018;18(1):110. PubMed PMID: 29534692.	Programa de cribado selectivo.
Smon A et al. Next generation sequencing as a follow-up test in an expanded newborn screening programme. Clin Biochem. 2018;52:48-55. PubMed PMID: 29111448.	Retrospectivo, no realiza seguimiento de todas las muestras.
Mak CM, Law EC, Lee HH, Siu WK, Chow KM, Au Yeung SK, et al. The first pilot study of expanded newborn screening for inborn errors of metabolism and survey of related knowledge and opinions of health care professionals in Hong Kong. Hong Kong Med J. 2018;24(3):226-37. PubMed PMID: 29888706.	Estudio piloto sobre la viabilidad de implementar el modelo *OPathPaed* para la ampliación del programa de cribado en Hong Kong.
Chapman KA, Gramer G, Viall S, Summar ML. Incidence of maple syrup urine disease, propionic acidemia, and methylmalonic aciduria from newborn screening data. Mol Genet Metab Rep. 2018;15:106-9. PubMed PMID:	No es un programa de cribado en sí mismo. Solo aporta datos de incidencia.
Okun JG, Gan-Schreier H, Ben-Omran T, Schmidt KV, Fang-Hoffmann J, Gramer G, Abdoh G, Shahbeck N, Al Rifai H, Al Khal AL, Haege G, Chiang CC, Kasper DC, Wilcken B, Burgard P, Hoffmann GF. Newborn Screening for Vitamin B6 Non-responsive Classical Homocystinuria: Systematical Evaluation of a Two-Tier Strategy. JIMD Rep. 2017;32:87-94.	Análisis retrospectivo de las muestras. Estudio y validación de tres estrategias de cribado para la HCY (CBS).
Landau YE, Waisbren SE, Chan LMA, Levy HL. Long-term outcome of expanded newborn screening at Boston children's hospital: benefits and challenges in defining true disease. J Inherit Metab Dis. 2017;40(2):209-18. PubMed PMID:	Análisis retrospectivo de las muestras. No es un programa de cribado.
Hampe MH, Panaskar SN, Yadav AA, Ingale PW. Gas chromatography/mass spectrometry-based urine metabolome study in children for inborn errors of metabolism: An Indian experience. Clin Biochem. 2017;50(3):121-6. PubMed PMID: 27784639.	Análisis retrospectivo en muestras de orina.
Alfadhel M, Al Othaim A, Al Saif S, Al Mutairi F, Alsayed M, Rahbeeni Z, et al. Expanded Newborn Screening Program in Saudi Arabia: Incidence of screened disorders. J Paediatr Child Health. 2017;53(6):585-91.	Análisis retrospectivo de los datos del programa.
Focardi M, Pinchi V, Defraia B, Gualco B, Varvara G, Norelli GA. Newborn screening of inherited metabolic disorders: the Italian situation. J Biol Regul Homeost Agents. 2016;30(3):909-14. PubMed PMID: 27655520.	Carta al editor.
Garnotel R. [Mass spectrometry and neonatal screening]. Ann Biol Clin (Paris). 2015;73(1):107-11. PubMed PMID: 25582727.	Narrativo, no aporta datos de cribado.
Estrella J, Wilcken B, Carpenter K, Bhattacharya K, Tchan M, Wiley V. Expanded newborn screening in New South Wales: missed cases. J Inherit Metab Dis. 2014;37(6):881-7. PubMed PMID: 24970580.	Resultados ya incluidos en la revisión sistemática previa de 2012

Therrell BL, Lloyd-Puryear MA, Camp KM, Mann MY. Inborn errors of metabolism identified via newborn screening: Ten-year incidence data and costs of nutritional interventions for research agenda planning. Mol Genet Metab. 2014;113(1-2):14-26.	Solo aporta datos de incidencia.
Smon A, Murko S, Lampret BR, Battelino T. PILOT RESEARCH ON EXPANDING SLOVENIAN NEWBORN SCREENING PROGRAMME FOR INHERITED METABOLIC DISORDERS DETECTABLE BY TANDEM MASS SPECTROMETRY. Chemicke Listy. 2014;108:S183-S6.	No aporta datos de interés.
Pollak A, Kasper DC. Austrian Newborn Screening Program: a perspective of five decades. J Perinat Med. 2014;42(2):151-8. PubMed PMID: 24225125.	Revisión narrativa.
Moorthie S, Cameron L, Sagoo GS, Bonham JR, Burton H. Systematic review and meta-analysis to estimate the birth prevalence of five inherited metabolic diseases. J Inherit Metab Dis. 2014;37(6):889-98. PubMed PMID: 25022222.	Estudios incluidos en la revisión previa de 2013.
Hofherr S, Oglesbee D. Newborn Screening by Tandem Mass Spectrometry and Molecular Confirmation. Highsmith WE, ed. 2014. 209-22 p.	Revisión narrativa.
Al Hosani H, Salah M, Osman HM, Farag HM, El-Assiouty L, Saade D, et al. Expanding the comprehensive national neonatal screening programme in the United Arab Emirates from 1995 to 2011. East Mediterr Health J. 2014;20(1):17-23. PubMed PMID: 24932929.	Actualizado en un estudio posterior.
Zamani G. Approach to organic acidemia. Iranian Journal of Child Neurology. 2012;6(SUPPL. 1):1.	Narrativa.
Tiwana SK, Rascati KL, Park H. Cost-Effectiveness of Expanded Newborn Screening in Texas. Value in Health. 2012;15(5):613-21.	Estudio de simulación. Solo aporta incidencias.
Sun A, Lam C, Wong DA. Expanded Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism. Overview and Outcomes. Advances in Pediatrics. 2012;59(1):209-45. PubMed PMID: 365248602.	Revisión narrativa.
Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS, Christensen M, Duno M, et al. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland--experience and development of a routine program for expanded newborn screening. Mol Genet Metab. 2012;107(3):281-93. PubMed PMID: 22795865.	Incluido en la revisión previa
Juan-Fita MJ, Egea-Mellado JM, Gonzalez-Gallego I, Moya-Quiles MR, Fernandez-Sanchez A. [Expanded newborn screening in the Region of Murcia, Spain. Three-years experience]. Med Clin (Barc). 2012;139(13):566-71. PubMed PMID: 22137990.	Incluido en la revisión previa. Datos actualizados en el "Estudio Piloto" estatal.
Hernandez DC. Use of tandem mass spectrometry for the newborn screening of inborn errors of metabolism. Acta Bioquimica Clinica Latinoamericana. 2012;46(2):195-203. PubMed PMID:	Revisión narrativa.
Alodaib AN, Carpenter K, Wiley V, Wotton T, Christodoulou J, Wilcken B. Homocysteine measurement in dried blood spot for neonatal detection of homocystinurias. JIMD Rep. 2012;5:1-6. PubMed PMID: 23430909.	Análisis retrospectivo. Estudio viabilidad de un cribado en 2 pasos.