

Actualización en las nuevas enfermedades detectadas por cribado neonatal

Jaioberrien bahetzearen bidez antzemandako gaixotasun berrien eguneratzea

Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas de la CAPV:

Mercedes Estébanez Carrillo, Ignacio Díez López, Justino Rodríguez Alarcón, Aitziber Pérez, José María Aren, Miguel Ángel Cortajarena, Gabriel Saitúa Iturriaga, Mercedes Martínez Ayúcar, Mercedes Fraca Padilla, Enrique Peiro Callizo, Mercedes Espada Sáez Torre, Txema Arteagoitia, Larraitz Arriola

ACTUALIZACIONES EN LCHADD LCHADDREN ALORREKO EGUNERATZEAK

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

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

- Basándonos en datos de Galicia (1:34.000): 1 caso cada año y medio.
- Basándonos en datos de Inglaterra y Gales (1:218.564): 1 caso cada 10 años y medio.
- Basándonos en otras estimaciones (Mex): 1:50000-1:200000.
- AECNE 2010 (sobre 595.662 nacidos en Andalucía Occidental –Sevilla–, Ceuta y Melilla, Extremadura, Galicia y Murcia): 1:198.554.

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

MORTALIDAD Y MORBILIDAD

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

En la experiencia publicada por Frazier y cols., 1 caso murió por descompensación metabólica y/o prematuridad antes del cribado, pero el test realizado inmediatamente después de morir fué positivo. Sander y cols. comunicaron 11 detectados por *screening*: 1 paciente tuvo síntomas antes de tener el resultado; 9

desarrollaron el cuadro típico; solo 1 paciente seguía normal a los 3 años. Los síntomas incluyeron hipoglucemia, cardiomiopatía, rabdomiólisis asociada con infecciones y episodios de descompensación metabólica (Cfr.: *Expanded newborn screening: A review of the evidence*. 2nd Ed 2010, www.phgfoundation.org).

PATOGENIA

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

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

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

¿ES TRATABLE?

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

BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO PRECOZ

La identificación y el tratamiento precoces evitando la descompensación metabólica son

TABLA I.

Enfermedad	Fenotipo bioquímico	Fenotipo clínico
Déficit aislado LCHAD	Afectación primaria LCHAD, deficiencia parcial en enzimas tiolasa y enolasa	Miopatía, cardiomiopatía y enfermedad hepática
Déficit general de la proteína trifuncional (MTP)	Los tres enzimas MTP deficientes	Parecidas a LCHADD pueden ser más graves y con afectación precoz cardíaca severa
Déficit aislado de LKAT	Afectación primaria de LKAT	

eficaces para reducir el riesgo de muerte, de complicaciones a largo plazo y de morbilidad. Esto es así para la deficiencia de LCHAD, pero no para las formas debidas a déficit de la proteína trifuncional mitocondrial (MPT) ni al de 3-ketoacil-CoA tiolasa de cadena larga (LKAT) que no se benefician tanto.

CRIBADO Y DIAGNÓSTICO

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

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

RELACIÓN COSTE/BENEFICIO

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

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burton H, Moorthie S. Expanded newborn screening: A review of the evidence. 2nd Ed 2010. Disponible en: www.phgfoundation.org
2. Marín Soria JL, Aldámiz-Echevarría L, Castiñeiras Ramos DE, Dalmau Serra J, Fernández Sánchez A, et al. Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro Documento de consenso AECOM, AEP-SEIM, SEQC-DP, 2009.
3. Vela-Amieva M, Belmont-Martínez L, Fernández-Lainez C, Ramírez-Frías C, Ibarra-González I. Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. Acta Pediatr Mex. 2009; 30: 156-62.
4. AECNE. Programas de cribado neonatal en España. Datos actualizados a diciembre de 2010. Disponible en: <http://aecne.es/datos.htm>

ACTUALIZACIONES EN LA ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE (MSUD)

ASTIGAR XARABEAREN USAINIKO
GERNUAREN GAIXOTASUNAREN
(MSUD-REN) ALORREKO EGUNERATZEAK

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

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

PREVALENCIA AL NACER

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

- USA: 1/200.000 RN (California:1/110.000 sobre 2.200.000 RN cribados).

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

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

MORTALIDAD Y MORBILIDAD

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

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

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

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

¿ES TRATABLE?

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

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

TABLA II. CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA MSUD.

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

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

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

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

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

PRONÓSTICO

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

Con un tratamiento temprano y de por vida los niños con la MSUD generalmente pueden llevar una vida saludable y desarrollarse normalmente. El tratamiento precoz ayuda a pre-

venir el daño cerebral y el retraso mental, pero a veces a pesar de un tratamiento precoz y adecuado algunos niños presentan edema cerebral o tienen episodios de crisis metabólica. Los niños que sufren crisis metabólicas repetidas pueden desarrollar daño cerebral permanente con problemas de aprendizaje, retraso mental o espasticidad de por vida.

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

Kaplan informó que los pacientes con la forma clásica de MSUD diagnosticados a una edad media de 3,5 días tuvieron un desarrollo neurológico normal, pero no cuando el diagnóstico se hizo a partir de los 10 días de vida.

CRIBADO NEONATAL

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

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

La expectativa de "retesting" según los distintos informes existentes oscila entre el 0,01% y el 0,03%.

La alimentación parenteral frecuentemente produce una elevación de las "leucinas" con

resultados falsos (+) en el cribado, y debe tenerse en cuenta.

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

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

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

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

El diagnóstico debe confirmarse cuantificando separadamente y de forma inmediata los aminoácidos en una nueva muestra de

sangre, y los ácidos orgánicos en orina, para confirmar o descartar la enfermedad.

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

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

RELACIÓN COSTE/BENEFICIO

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

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

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

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

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

RESUMEN

La MSUD es una enfermedad autosómica recesiva causada por el catabolismo defectuoso

y su acúmulo de los aminoácidos leucina, isoleucina, aloisoleucina y valina. La incidencia en Europa se asume ser de 1/120.000 RN, pero es mayor en algunos grupos étnicos.

Los fenotipos clínicos forman un continuum de severidad y son genéticamente heterogéneos.

La forma más común es la clásica (severa), que se manifiesta como una enfermedad catastrófica en el periodo neonatal inmediato.

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

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Burgard P, et al. EU Tender "Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member Status of the European Union" Short Executive Summary of the Report on the practices of newborn screening for rare disorders implemented in Member Status of the European Union, Candidate, Potential Candidate and EFTA Countries. EU Network of Experts on newborn Screening. 2011
- Burton H, Moorithie S. Clinical and epidemiological overview of the five selected inherited metabolic diseases. En: Expanded newborn screening: A Review of the evidence. 2nd Ed. 2010. p. 17-24.
- Consellería de Sanidade. Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública. Actualización del programa gallego para la detección precoz de enfermedades endocrinas y metabólicas en período neonatal. Resultados 2010. (publicación electrónica).
- Couce ML, Castiñeiras DE, Bóveda MD, Iglesias AJ, Cocho de Juan JA, Fraga JM. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de jarabe de arce, experiencia en Galicia. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 67: 337-43.
- Dalmau J, Fernández A, Sánchez-Valverde F, Vitoria I. Enfermedad de orina de jarabe de arce. En: Sanjurjo P, Baldellou A, eds. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 3^a Ed. Madrid: Ergon; 2010. p. 487-98.
- Kaplan P, Mazur A, Field M, Berlin JA, Berry GT, et al. Intellectual Outcome in Children with Maple Syrup Urine Disease. *J Pediatr*. 1991; 119: 46-50.
- Cipriano LE, Rupa A, Zaric GS. The cost-effectiveness of expanding newborn screening for up to 21 inherited metabolic disorders using

tandem mass spectrometry: results from a decision-analytic model 2007. *Value Health*. 2007; 10: 83-97.

- Martín Soria JL, Aldámiz-Echevarría L, Castiñeiras DE, Dalmau J, Fernández A, et al. Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro. Documento de consenso AECOM, AEP-SEIM, SEQC-DEP, 2009.
- Fingerhut R, Simon E, Maier EM, Hennermann JB, Wendel U. Maple syrup urine disease: Newborn screening fails to discriminate between classic and variant forms. *Clin Chem* 2008; 54: 1739-41.
- Simon E, Fingerhut R, Baumkötter, Konstantopoulou V, Ratschmann, Wendel U. Maple syrup urine disease: Favourable effect of early diagnosis by newborn screening on the neonatal course of the disease. *J Inher Metab Dis*, 2006; 29: 532-7.
- Oglesbee D, et al. Second-tier test for quantification of alioisoeucine and branched-chain amino acids in dried blood spots to improve newborn screening for Maple syrup urine disease (MSUD). *Clin Chem*. 2008; 54: 542-9.
- Using tandem mass spectrometry: results from a decision-analytic model 2007. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) 2007; 10: 83-97.

ACTUALIZACIONES EN HOMOCISTINURIA HOMOCISTINURIA EN ALORREKO EGUNERATZEAK

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

Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva.

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

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

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

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

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

Las otras formas son menos comunes que la homocistinuria clásica.

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

MORTALIDAD Y MORBILIDAD

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

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

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

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

PATOGENIA

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

De este acúmulo en los diferentes tejidos se desprende la distinta expresividad clínica.

¿ES TRATABLE?

No hay cura específica. Sin embargo, el conocimiento precoz de la dolencia permite

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

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

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

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

BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO PRECOZ

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

DIAGNÓSTICO

a) Diagnóstico bioquímico

Se deben cuantificar los aminoácidos y la homocisteína total en plasma y orina. Esta última determinación se puede realizar por HPLC

con detección fluorimétrica o electroquímica o bien por procedimientos inmunoenzimáticos automatizados.

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

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

b) Diagnóstico enzimático

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

c) Estudio genético directo

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

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

– **Portadores:** para la deficiencia en CBS se puede hacer el diagnóstico de portadores solo cuando se conozcan las mutaciones del caso índice (por ejemplo, si tiene la T191M). Un diagnóstico indirecto, como se describe

más adelante, es posible, pero requeriría muestra de varios miembros de la familia.

d) Diagnóstico prenatal

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

e) Estudio genético indirecto

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

CRIBADO NEONATAL

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

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

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

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

Punto de corte

Metionina: 47-60 μM . según diferentes estudios.

Cada laboratorio deberá fijar su punto de corte en función de un estudio piloto lo suficientemente amplio de su población y en función del grado de sensibilidad y especificidad requeridos. Asimismo, se deberá considerar el grado de retesting. Para un P99.50 el estimado para la población diana inicial de 21.000 muestras/año es de 1.000, para P99,95 sería de 100, con un valor predictivo positivo esperado superior al 98,50%.

Limitación del método

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

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

SEGUIMIENTO

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

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

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

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

Igualmente es recomendable la realización periódica de densitometría.

RELACIÓN COSTE/BENEFICIO

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

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

A MODO DE CONCLUSIÓN

Homocistinuria Clasificación: BII

Es la enfermedad más complicada de las estudiadas, debido a que la detección del metabolito es dependiente del tiempo y la ingesta proteica. Solo es aplicable económicamente en poblaciones con >100.000 nacimientos/año o si se plantea su estudio junto a otras metabopatías, y con la menor evidencia de todas ellas (B2). Requiere de un potente y especializado grupo clínico y de laboratorio en el estudio de metabopatías para confirmar de forma rápida y precisa un *screening* inicial positivo. En dicho *screening* y debido a la propia fisiopatogenia se detectaran las formas clásicas, pero no así todos los casos de intermitente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burton H, Moorthie S. Expanded newborn screening: A review of the evidence. 2nd Ed 2010. Disponible en: www.phgfoundation.org
2. Marín Soria JL, Aldamiz-Echevarría L, Castiñeiras Ramos DE, Dalmau Serra J, Fernández Sánchez A, et al. Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro. Documento de consenso AECOM, AEP-SEIM, SEQC-DP, 2009.
3. Vela-Amieva M, Belmont-Martínez L, Fernández-Lainez C, Ramírez-Frías C, Ibarra-González I. Frecuencia de enfermedades metabólicas congén-

- nitias susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. *Acta Pediatr Mex.* 2009; 30: 156-62.
4. Refsum H, Fredriksen A, Meyer K, Ueland PM, Kase BF. Birth prevalence of homocystinuria. *J Pediatr.* 2004; 144: 830-2.
 5. AECNE. Programas de cribado neonatal en España. Datos actualizados a diciembre de 2010. Disponible en: <http://aecne.es/datos.htm>
 6. Online 'Mendelian Inheritance in Man' (OMIM) 236200
 7. Maillot F, Kraus JP, Lee PJ. Environmental influences on familial discordance of phenotype in people with homocystinuria: a case report. *J Med Case Rep.* 2008; 2: 113.
 8. Bakker RC, Brandjes DP. Hyperhomocysteinaemia and associated disease. *Pharmacy world & science: PWS* 1997; 19: 126-32.
 9. Fowler B, Jakobs C. Post-and prenatal diagnostic methods for the homocystinurias. *Eur J Pediatr* 1998; 157 (suppl 2):S88-93.
 10. Naughten ER, Yap S, Mayne PD. Newborn screening for homocystinuria; Irish and world experience. *Eur J Pediatr.* 1998; 157(suppl 2): S84-7.
 11. Walter JH. Arguments for early screening: a clinician's perspective. *Eur J Pediatr.* 2003; 162(Suppl 1): S2-4.
 12. Programas de cribadoneonatal en España: Actualización y propuestas de futuro Documento de consenso J.L. Marín Soria 1; 31/05/2009

ACTUALIZACIONES EN ACIDEMIA ISOVALÉRICA

AZIDEMIA ISOVALERILCOAREN ALORREKO EGUNERATZEAK

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

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

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

- Basándonos en datos de algunas regiones de Alemania: 1:62.500.

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

MORTALIDAD Y MORBILIDAD

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

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

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

PATOGENIA

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

descompensaciones, además, pueden aparecer otros metabolitos.

¿ES TRATABLE?

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

BENEFICIOS DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO PRECOCES

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

CRIBADO Y DIAGNÓSTICO

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

La **confirmación** diagnóstica se establece mostrando la presencia de ácidos orgánicos en orina: aumento de isovalerilglicina y ácido 3-OH-isovalérico, así como de otros metabolitos asociados a la acumulación de isovaleril-CoA (4-OH-isovalérico, metilsuccínico, metilfumárico, isovalerilglucurónico). Cuantificación de acilcarnitinas en plasma/suero mediante

MS/MS. Estudio de la actividad enzimática de la isovaleril-CoA deshidrogenasa o incorporación de C14-isovalerato en fibroblastos de piel. Análisis molecular del gen IVD. Aunque no ha sido identificada una firme correlación fenotipo-genotipo, sugiere que la mutación 932C>T (A282V), es la más leve y prevalente en pacientes identificados a través del cribado neonatal ampliado. En un estudio, cerca de la mitad de las mutaciones diagnosticadas por el cribado neonatal contenían esta mutación común. Todos los recién nacidos con esta mutación permanecieron asintomáticos con una leve o nula restricción proteica en la dieta.

RELACIÓN COSTE/BENEFICIO

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

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

ACTUALIZACIONES EN ACIDEMIA GLUTÁRICA TIPO I (GA-I)

I. MOTAKO AZIDEMIA

GLUTARIKOAREN (GA-I) ALORREKO EGUINERATZEAK

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

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

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

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

MORTALIDAD Y MORBILIDAD

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

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

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

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

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

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

PATOGENIA

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

Bioquímicamente la aciduria glutárica tipo I (AGI) se caracteriza por una acumulación de ácido glutárico, ácido 3-OH glutárico, ácido glutacónico (menos frecuentemente) y glutarilcarnitina (C5DC), que pueden ser detectados en fluidos corporales (orina, plasma, LCR) y tejidos por cromatografía gaseosa/espectrometría de masas (GC/MS) o por espectrometría de masas en tándem (MS/MS).

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

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

¿ES TRATABLE?

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

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

BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO

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

DIAGNÓSTICO

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

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

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

CRIBADO Y DIAGNÓSTICO A TRAVÉS DEL CRIBADO

Cribado neonatal

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

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

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

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

El cribado se realiza mediante el análisis de acilcarnitinas por espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en muestras de sangre impregnada en papel. El metabolito relevante es la glutarilcarnitina (C5DC).

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

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

CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA

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

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

Análisis molecular del gen GCDH.

RELACIÓN COSTE-BENEFICIO

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

La revisión realizada por Burton concluye que la evidencia para el cribado neonatal

ampliado para las cinco enfermedades valoradas (MSUD, HCY, AGI, IVA, LCHADD) es favorable, recomendando la realización de un estudio piloto.

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boy N, Opp S, Heringer J, Okun JG, Sauer SW, Köler S. Glutaric aciduria type I: A translational approach to an enigmatic disease. *J Pediatr Sci*. 2011; 3: e67
2. Burton H, Moorthie S. Expanded newborn screening A review of the evidence. Second edition, May 2010. Disponible en: www.phgfoundation.org
3. Heringer J, Boy N, Ensenaer R, Assmann B, Zschocke J, Harting I, et al. Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type I. *Ann Neurol*. 2010; 68: 743-52.
4. Köler S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Burlina AB, Burlina AP, et al. Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30: 5-22.
5. Köler S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Boneh A, Burlina AB, et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I – revised recommendations. *J Inherit Metab Dis*. 2011; 34: 677-94
6. Lindner M, Ho S, Fang-Hoffmann J, Hoffmann GF, Köler S. Neonatal screening for glutaric aciduria type I: Strategies to proceed. *J Inherit Metab Dis*. 2006; 29: 378-82.
7. Marín Soria JL, Aldamiz-Echevarría L, Castiñeiras Ramos DE, Dalmau Serra J, Fernández Sánchez A, et al. Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro. Documento de consenso. AECOM, AEP-SEIM, SEQC-DP, 2009.
8. AECNE. Programas de cribado neonatal en España. Disponible en: <http://aecne.es/datos.htm>
9. Expanded newborn screening. Disponible en: www.expandedscreening.org