



PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LAS DEFICIENCIAS DE LA β -OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS

- DEFICIENCIA DE ACIL-CoA DESHIDROGENASA DE CADENA MEDIA (MCADD)
- DEFICIENCIA DE 3-HIDROXI-ACIL-CoA DESHIDROGENASA DE CADENA LARGA (LCHADD)



Grupo de trabajo de cribado neonatal.

Ponencia de cribado Poblacional

Febrero 2023



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD

Elaboración del documento:

Grupo de trabajo de protocolos de cribado neonatal de la Ponencia de cribado poblacional de la Comisión de Salud Pública:

Ministerio de Sanidad

Unidad de Programas de Cribado

María Vicenta Labrador Cañadas

Marta Navarro Gómez

Estefanía García Camiño

Expertos externos

Elena Dulín Iñiguez

Mercedes Espada Sáenz-Torre

Isidro Vitoria Miñana

Comunidades y Ciudades Autónomas

Comunidad Autónoma de Andalucía

Amalia Suárez Ramos

Raquel Yahyaoui Macías

Carmen Delgado Pecellín

Comunidad Autónoma de Aragón

Yolanda González Irazabal

Principado de Asturias

Eva García Fernández

Comunidad Autónoma de Canarias

Carmen Rosa Rodríguez Fernández-Oliva

Comunidad Autónoma de Cantabria

Begoña Porras González

Comunidad Autónoma de Castilla-La

Mancha

Pilar Calatrava Arroyo

Comunidad Autónoma de Castilla y León

María Teresa Jiménez López

María García López

Ana Muñoz Boyero

Comunidad Autónoma de Cataluña

Blanca Prats Viedma

Laia Asso Ministrat

Judit García-Villoria

Rosa María López Galera

Región de Murcia

Inmaculada González Gallego

Comunidad Autónoma de Extremadura

Jesús María Remón Álvarez-Arenas

Comunidad Autónoma de Galicia

Ángel Gómez Amorín

Ramón Vizoso Villares

Comunidad Autónoma de Las Islas

Baleares

María del Carme Medà Bolunya

Comunidad Autónoma de La Rioja

Yolanda Ruiz del Prado

Enrique Ramalle Gómera

Comunidad de Madrid

Sara Santos Sanz

María Dolores Lasheras Carbajo

Comunidad Foral de Navarra

María Ederra Sanz

Comunidad Autónoma del País Vasco

Antonio Arraiza Armendáriz

Nerea Ferrero Sáiz

Comunitat Valenciana

Susana Castán Cameo

Pilar Marqués Coloma

José Ramón Llopis Esteve

Ministerio de Sanidad-INGESA

María Antonia Blanco Galán



PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LAS DEFICIENCIAS DE LA β -OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS

Sociedades Científicas

Asociación Española de Errores Congénitos del Metabolismo

Mari Luz Couce Pico

Sociedad Española de Epidemiología

Raquel Zubizarreta Alberdi

Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

Daisy Castiñeiras Ramos

Revisión y aprobación del documento:

Ponencia de cribado poblacional.

Fecha: 28 de marzo de 2023.

Comisión de Salud Pública.

Fecha: 18 de enero de 2024.

La información contenida en este documento deberá referenciarse en caso de utilización.

Referencia sugerida:

Grupo de trabajo de cribado neonatal de la Ponencia de cribado poblacional. Protocolo de cribado neonatal de los defectos de la β -oxidación de los ácidos grasos. Ministerio de Sanidad, 2023.

Protocolo de cribado neonatal de los defectos de la β -oxidación de los ácidos grasos

Nombre de las enfermedades:

- Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD)
- Deficiencia de MCAD
- Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD)
- Deficiencia de LCHAD

CIE-10: E72.3 (MCADD); E71.3 (LCHADD)

Definición: los trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos (AG) son trastornos de herencia autosómica recesiva que conducen a una producción deficiente de energía, proceso crítico en períodos de ayuno o situaciones de alta demanda energética. Las enzimas que catalizan la β -oxidación de AG son dependientes de longitud de cadena. Así, la inactivación o deficiencia de la enzima MCAD o LCHAD afectará a la β -oxidación de los AG de cadena media y larga respectivamente.

Prevalencia: 1:17.480 (MCADD); 1:125.000 (LCHADD)

Objetivo: detección, diagnóstico, tratamiento precoz y seguimiento de los recién nacidos con MCADD o LCHADD para evitar las lesiones y las discapacidades asociadas.

Síntomas clínicos: en una situación de descompensación metabólica la acumulación de metabolitos tóxicos (acil-CoAs correspondientes y ácidos orgánicos) puede desencadenar una sintomatología muy diversa que va desde una hipoglucemia hipocetósica, hipotonía, letargo, hepatopatías, cardiopatías y hasta síntomas más graves como disfunciones hepáticas agudas, convulsiones, encefalopatía y coma e incluso la muerte prematura.

Prueba de cribado: determina la concentración del marcador primario octanoilcarnitina (C8) en MCADD y del marcador primario 3-hidroxi-palmitoilcarnitina (C16-OH) en LCHADD.

Como marcadores secundarios se podrán medir las concentraciones de otras acilcarnitinas y sus cocientes:

- MCADD: C6, C10, C10:1; Cocientes: C8/C10 y C8/C2
- LCHADD: C18-OH, C18:1-OH, C18:2-OH, C16:1-OH, C16:1, C14-OH, C14:1-OH, C14:1; Cocientes: C16-OH/C16, C14:1/C2 y C18-OH/C18

Las determinaciones se llevarán a cabo en una muestra de sangre seca impregnada en papel y se utilizará la metodología analítica de la espectrometría de masas en tándem.

Punto de corte: P99,5-P99,95

Diagnóstico:

- Determinación de acilcarnitinas en plasma o sangre
- Cuantificación de ácidos orgánicos y acilglicinas en orina
- Estudio genético: secuenciación del gen *ACADM* (en MCADD) y del gen *HADHA* (en LCHADD)
- Estudio enzimático o estudio de oxidación de sustratos en fibroblastos o linfocitos si fuera necesario

Protocolo de cribado neonatal de los defectos de la β -oxidación de los ácidos grasos

Tratamiento: la base del tratamiento dietético será la prevención de los períodos de ayuno, restringir el aporte graso, especialmente de ácidos grasos de cadena larga en LCHADD e incrementar la ingesta de hidratos de carbono. En situaciones de descompensación metabólica se requerirá un tratamiento de emergencia. Se administrará un tratamiento farmacológico de L-carnitina en hipocarnitinemias, sobre todo en MCADD.

Seguimiento: tiene por objeto asegurar que las pautas terapéuticas y la adherencia a estas son adecuadas y eficaces evitando o reduciendo así el número de descompensaciones metabólicas. A largo plazo, se debe asegurar un crecimiento y desarrollo normal y la ausencia de complicaciones clínicas.

1. Introducción

La β -oxidación de los ácidos grasos (AG) se considera una vía metabólica importante para la obtención de energía del músculo esquelético, corazón o hígado como respuesta fisiológica normal durante períodos de ayuno prolongado u otras situaciones con alta demanda energética como fiebre, cirugía, infecciones intercurrentes o ejercicio intenso.

El defecto de los sistemas enzimáticos que intervienen en los ciclos de β -oxidación produce una disminución de acetil-CoA, necesario para la formación de los cuerpos cetónicos en los hepatocitos, así como para la activación de la gluconeogénesis, estereoidogénesis y la ureagénesis. En consecuencia, se producirá hipoglucemia hipocetósica, hiperamoniemia y en algunos casos, acidosis láctica (1).

Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD):

La MCADD es un trastorno de herencia autosómica recesiva que afecta al proceso oxidativo de AG de 6 a 12 carbonos y resulta de la inactivación o deficiencia de la enzima acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD) (*Figura 1*). Es considerado el trastorno más común de la vía catabólica de los AG (2).

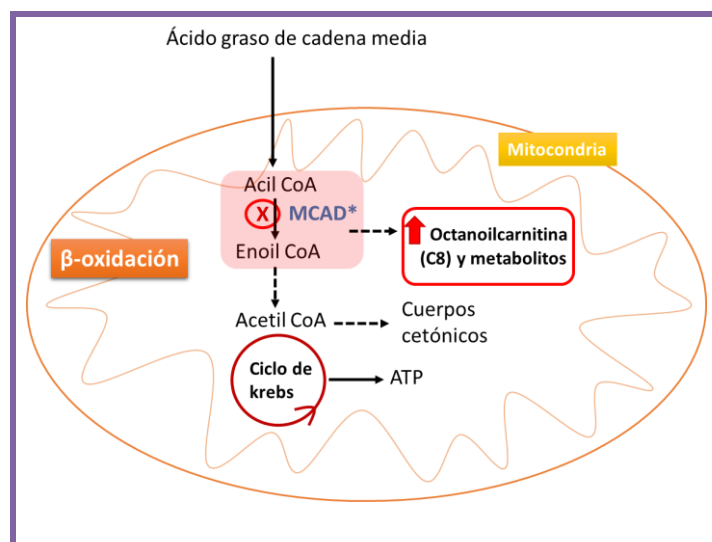


Figura 1. β -oxidación de ácidos grasos de cadena media

* La acil-CoA deshidrogenasa es específica de longitud de cadena: acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD), de cadena corta (SCAD) y muy larga (VLCAD).

Su incidencia es mayor en personas de origen caucásico con un claro efecto fundador en el norte de Europa. Se ha estimado una prevalencia de 1:10.000-1:27.000 recién nacidos/as vivos/as en Europa (3) y de 1:17.480 en España (4-6).

PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LAS DEFICIENCIAS DE LA β -OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS

La edad de presentación de síntomas es variable. Generalmente se sitúa entre los 3 meses y los 3 años, aunque existen casos que han presentado síntomas en el período neonatal (3). En ausencia de una detección y tratamiento precoz, la muerte prematura o discapacidad grave se produce en un 20-25% de los casos (2,3,7). Por el contrario, un tercio de los casos detectados se consideran formas asintomáticas o benignas puesto que el individuo puede permanecer asintomático a lo largo de su vida (8,9) (ver anexo II, “deficiencia de MCAD leve”).

Deficiencia de 3 hidroxil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD):

La LCHADD es un trastorno de herencia autosómica recesiva poco frecuente que afecta al proceso oxidativo de AG de 12 a 18 carbonos (*Figura 2*), consecuencia de la inactivación o deficiencia de la enzima 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD).

La proteína trifuncional mitocondrial (TFP) es un heterooctómero que incluye 4 subunidades α y 4 subunidades β codificadas por los genes *HADHA* y *HADHB* respectivamente. Tiene tres actividades enzimáticas:

- Enoil-CoA hidratasa de cadena larga
- 3-Hidroxi-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD)
- 3-Cetoacil-CoA tiolasa.

La deficiencia de las tres enzimas daría lugar a una deficiencia global de proteína trifuncional, mientras que la LCHADD indica una deficiencia aislada de la subunidad alfa (LCHAD) (*Figura 2*).

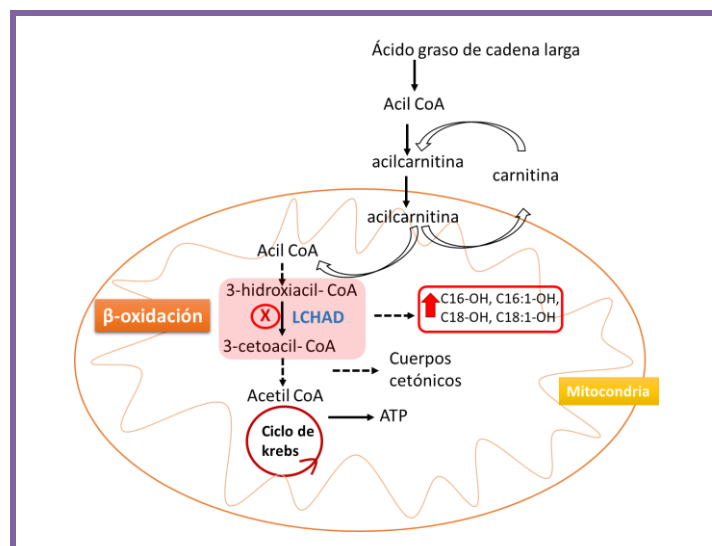


Figura 2. β -oxidación de ácidos grasos de cadena larga

LCHAD: 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga; C16-OH: 3-hidroxi-palmitoilcarnitina; C16:1-OH: 3-hidroxi-palmitoleilcarnitina; C18-OH: 3-hidroxi-octadecanoilcarnitina; C18:1-OH: 3-hidroxi-octadecenoilcarnitina.



PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LAS DEFICIENCIAS DE LA β -OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS

La LCHADD se asocia típicamente con fenotipos más graves debido a que se produce un mayor déficit de energía (10). La edad de presentación de síntomas es variable. Generalmente se sitúa entre las 6 semanas y los 6 meses de vida, aunque existen casos que han presentado síntomas en los primeros días de vida. En ausencia de una detección y tratamiento precoz, la muerte prematura se produce en un 40 % de los casos (11).

La prevalencia mundial de LCHADD se estima en 1:147.000 recién nacidos vivos y en 1:125.000 a nivel europeo (11). En España, la prevalencia estimada es de 1:391.582 (4–6).

En ambas deficiencias, la reducción de la tasa de oxidación produce una acumulación de AG, de sus derivados conjugados con coenzima A (acil-CoA), carnitina (acilcarnitinas) y con glicina (acilglicinas) así como de ácidos dicarboxílicos en sangre y orina. En una situación de ayuno o estrés metabólico se produce un déficit energético y la acumulación de estos metabolitos tóxicos desencadenando complicaciones clínicas como la hipoglucemia hipocetósica, hipotonía, letargo, hepatopatía y cardiomiopatía. La MCADD da lugar a complicaciones clínicas como vómitos, crisis convulsivas, encefalopatía, colapso cardiorrespiratorio o hígado graso. En el caso de LCHADD, pueden manifestarse otras complicaciones como rabdomiolisis, neuropatía periférica, retinopatía pigmentaria, síndrome de Reye-like y síndrome de HELLP (por sus siglas en inglés, hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y descenso de plaquetas) en las madres durante la gestación. En algunos casos, la evolución de la clínica puede ocasionar coma e incluso la muerte súbita (2,3,12,13).

El tratamiento precoz de estos defectos de la β -oxidación de los AG tiene como objetivo el reducir la movilización y la oxidación de los AG durante la enfermedad. Se debe evitar los ayunos prolongados y evitar los productos que contengan cantidades elevadas de AG de cadena media (MCT) para MCADD y de AG de cadena larga para LCHADD. Asimismo, se aplicará un tratamiento de emergencia o se establecerán medidas domiciliarias urgentes cuando se produzca o exista riesgo de descompensación metabólica (14–17).

El cribado neonatal de la MCADD y LCHADD cuenta con evidencia sobre sus beneficios en salud y es coste-efectivo (11). Se oferta a todos los recién nacidos/as (RN) en España como parte del Programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud (SNS).

El documento “*Objetivos y requisitos de calidad del Programa de cribado neonatal del SNS*” recoge como objetivo de calidad del programa garantizar que los casos confirmados inicien el tratamiento con la mayor celeridad posible (antes de los 15 días de vida del RN) (18).



PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LAS DEFICIENCIAS DE LA β -OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS

Con este documento se pretende definir un marco dentro del SNS que permita abordar en todas las comunidades autónomas (CC. AA.), de manera homogénea y de acuerdo a criterios de calidad, el proceso de cribado de MCADD y de LCHADD tal como establece la *Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización.*

2. Objetivo del cribado

El objetivo del cribado neonatal de MCADD y de LCHADD es la detección, diagnóstico y tratamiento precoz y el seguimiento de los RN con estas patologías para prevenir las lesiones y las discapacidades asociadas a la enfermedad.

3. Proceso de Cribado

3.1. Prueba de cribado

La prueba de cribado determina la concentración del marcador primario octanoilcarnitina (C8) en MCADD y del marcador primario 3-hidroxi-palmitoilcarnitina (C16-OH) en LCHADD.

Como marcadores secundarios se podrán determinar las concentraciones de otras acilcarnitinas y sus cocientes:

- **MCADD: C6, C10, C10:1; Cocientes: C8/C10 y C8/C2**
- **LCHADD: C18-OH, C18:1-OH, C18:2-OH, C16:1, C16:1-OH, C14-OH, C14:1, C14:1-OH; Cocientes: C16-OH/C16, C14:1/C2 y C18-OH/C18**

En ambos casos, la medición de las concentraciones de acilcarnitinas se realizará en una muestra de sangre seca impregnada en papel, utilizando para ello la metodología analítica de la espectrometría de masas en tándem.

Observaciones:

- Se recomienda consultar el documento *“Requisitos y recomendaciones para el desarrollo del Programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas en el SNS”* en el que se han establecido una serie de requisitos y recomendaciones por consenso del grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de

Salud Pública para el correcto y homogéneo desarrollo de todas las etapas del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas (19).

3.1.1. Técnicas utilizadas para realizar la prueba de cribado

Todas las CC. AA. utilizan la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) para el cribado de MCADD y LCHADD. Esta metodología, que se llevará a cabo con o sin derivatización, cuenta con la ventaja de poder cuantificar un perfil amplio de acilcarnitinas con una alta sensibilidad y especificidad, en un tiempo reducido y con un pequeño volumen de muestra. La cuantificación simultánea de acilcarnitinas permite disponer de inmediato de sus cocientes permitiendo reducir el número de falsos positivos (20).

3.1.2. Percentil y/o valor analítico para considerar el resultado como positivo/negativo/dudoso

Recomendaciones y observaciones:

- Marcadores primarios: se recomienda establecer el **P99,5-P99,95** como punto de corte para los marcadores C8 y C16-OH en la prueba de cribado de MCADD y LCHADD respectivamente.
- Marcadores secundarios y relaciones específicas de acilcarnitinas:
 - MCADD: C6, C10, C10:1. Cocientes: C8/C10, C8/C2.
 - LCHADD: C18-OH, C18:1-OH, C18:2-OH, C16:1, C16:1-OH, C14-OH, C14:1, C14:1-OH. Cocientes: C16-OH/C16, C14:1/C2, C18-OH/C18.

De igual forma se recomienda establecer el **P99,5-P99,95** como punto de corte.

- Las muestras con concentraciones inferiores a los puntos de corte establecidos se considerarán negativas.
- Cuando se produce un resultado alterado, igual o superior al punto de corte establecido, se ha de repetir el ensayo sobre la misma muestra. Con el resultado obtenido se toma la decisión de solicitar una nueva muestra o se remitirá directamente a la Unidad Clínica de Seguimiento si cumple con criterios de actuación inmediata.
- Cuando sea necesario solicitar una segunda muestra se solicitará ese mismo día y sobre ella se realizará la misma determinación y con los mismos equipos.
- Se considera un resultado positivo en la prueba de cribado cuando los resultados obtenidos en la primera muestra y en segunda muestra, si se requiere, presenten una concentración igual o superior a los límites de decisión establecidos para las muestras consideradas normales.

- **MCADD:**
 - Pueden darse **falsos negativos** si la concentración de C8 se ve reducida por la administración de dextrosa antes de la extracción o por la toma de muestra tardía (los niveles de acilcarnitinas disminuyen con la edad). De igual forma, los recién nacidos con deficiencias secundarias de carnitina pueden presentar niveles reducidos de C8 (21,22).
 - El estrés fisiológico en RN (particularmente en portadores heterocigotos), el uso de fármacos como el ácido valproico o la administración de MCT pueden elevar los niveles de C8 y C10, ocasionando **falsos positivos**. Los niños/as con bajo peso al nacer y pretérmino pueden presentar elevaciones de C8 y C10 (21,22).
 - Los heterocigotos para esta entidad pueden presentar niveles elevados de los marcadores, en especial C8 y C10 ocasionando **falsos positivos**. Los niveles de los marcadores suelen normalizarse tras la primera semana de vida.
- **LCHADD:**
 - La sensibilidad y especificidad de la prueba es prácticamente del 100%.
 - En algunos casos se han detectado leves incrementos de los niveles de fenilalanina en el cribado en aquellos neonatos con LCHADD (23).
 - Durante el embarazo de mujeres heterocigotas con fetos afectados con LCHADD se han descrito complicaciones clínicas como la preeclampsia, síndrome de HELLP o hígado graso agudo. El feto tendrá una mayor probabilidad de prematuridad, asfixia, retraso del crecimiento intrauterino y de muerte fetal (16,24,25).
 - Las alteraciones bioquímicas no se pueden diferenciar de la deficiencia de la proteína mitocondrial trifuncional (MTP), por lo que si se estudia el gen *HADHA* y no se hallan mutaciones se recomienda estudiar el gen *HADHB*.

4. Confirmación Diagnóstica

4.1. Criterios para la definición de “caso” en MCADD y LCHADD

Se define “caso” de MCADD como aquel recién nacido/a con elevadas concentraciones en sangre de la octanoilcarnitina (C8), de otras acilcarnitinas consideradas como marcadores secundarios y de sus cocientes (ver apartado 3.1).

Se define “caso” de LCHADD como aquel RN con elevadas concentraciones en sangre de la 3-hidroxi-palmitoilcarnitina (C16-OH), de otras acilcarnitinas consideradas como marcadores secundarios y de sus cocientes (ver apartado 3.1).

El diagnóstico definitivo a través de un estudio de metabolitos y estudio genético y/o enzimático confirmará o no la presencia de la enfermedad y en caso afirmativo se iniciará el tratamiento lo antes posible. Las medidas terapéuticas, especialmente en LCHADD, suelen iniciarse antes de disponer del resultado de confirmación definitivo con fines preventivos.

4.2. Unidades Clínicas de Seguimiento

La confirmación diagnóstica, instauración del tratamiento y seguimiento deben realizarse desde la Unidad Clínica de Seguimiento.

La Unidad Clínica de Seguimiento debe cumplir una serie de objetivos y para ello debe contar con una serie de requisitos mínimos:

Tabla 1. Objetivos y requisitos de las Unidades Clínicas de Seguimiento de enfermedades metabólicas

Objetivos:

1. Confirmar el diagnóstico de las enfermedades metabólicas mediante la historia clínica, exploración y datos analíticos (bioquímicos, genéticos) o de imagen si procede
2. Iniciar el tratamiento urgente para estabilizar al paciente y/o prevenir descompensaciones metabólicas
3. Lograr el mejor desarrollo neurológico, psicomotor y pondoestatural en función de la enfermedad y características del paciente
4. Diagnosticar otras alteraciones congénitas que pudieran asociarse
5. Informar y asesorar a la familia
6. Mantener una información bidireccional con el laboratorio de cribado neonatal
7. Establecer una relación directa y desde el primer momento con el/la pediatra habitual del niño/a, para poder realizar un tratamiento integral y conjunto del mismo

Requisitos:

1. Equipo multidisciplinar:
 - Especialistas en pediatría con experiencia en esta patología
 - Personal de enfermería
 - Coordinación con otros especialistas: endocrinología, neurología, nutrición y dietética.
2. Confirmación diagnóstica. Coordinación con Laboratorio clínico (genética, bioquímica...):
 - Estudios bioquímicos relacionados con errores congénitos del metabolismo
 - Estudios genéticos



PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LAS DEFICIENCIAS DE LA β -OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS

- Estudios enzimáticos en los casos en los que no se tuviera un diagnóstico molecular claro.
3. Radiología:
 - Estudios de imagen: radiológicos y neuroradiológicos
 4. Nutrición y Dietética:
 - Instauración, seguimiento y monitorización del tratamiento dietético
 - Educación de la persona afectada y su familia
 - Calibración de encuesta dietética
 5. Genética y asesoramiento genético a la familia
 6. Neuropsicología para evaluaciones periódicas
 - Valoraciones neurocognitivas
 - Apoyo a la familia
 7. Hospitalización, neonatología, cuidados intensivos neonatales y pediátricos
 8. Coordinación con pediatra de atención primaria
 9. Trabajo coordinado con el resto de unidades del programa y con los servicios y unidades que intervienen en la atención al paciente: pediatría, neonatología, medicina interna, nutrición/dietética, laboratorio clínico, psicología, farmacia, radiología, neurología, medicina intensiva, anestesia y cirugía
 10. Estrategias terapéuticas y de seguimiento:
 - Protocolos de seguimiento específicos para cada grupo de enfermedades
 - Protocolos de emergencia para prevención de descompensación metabólica
 - Protocolos de emergencia en descompensaciones metabólicas
 - Estrategia de transición a la edad adulta
 - Seguimiento de dietas especiales
 11. Continuidad asistencial:
 - Atención continuada a través de consultas, teléfono o vía e-mail
 - Continuidad asistencial desde el período neonatal a la edad adulta
 - Contar con protocolos de transición de la edad pediátrica a la edad adulta
 12. Comunicación directa personal con el laboratorio de cribado neonatal para evaluar resultados y eficacia del programa
 13. Relación periódica con la Dirección General de Salud Pública u organismo responsable de la coordinación del programa
 14. Reuniones interdisciplinares para evaluar y mejorar los resultados del programa

4.3. Pruebas de confirmación diagnóstica de los positivos en el proceso de cribado y secuencia de priorización

Las pruebas de confirmación diagnóstica deben realizarse de manera inmediata, tras la obtención de un resultado positivo en el proceso de cribado, idealmente en los primeros 10 días de vida.


PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LAS DEFICIENCIAS DE LA β -OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS

Diagnóstico inicial:

- Acilcarnitinas y carnitina libre en plasma o sangre
- Ácidos orgánicos en orina
- Acilglicinas en orina

Diagnóstico definitivo:

- Estudio genético:
 - MCADD: variantes patogénicas en gen *ACADM*
 - LCHADD: variantes patogénicas en gen *HADHA*

Otras pruebas de diagnóstico:

- Estudio enzimático o de oxidación de sustratos en fibroblastos o linfocitos si fuera necesario

El diagnóstico se realizará mediante la determinación bioquímica de (21,24):

- **Acilcarnitinas y carnitina libre en plasma o sangre** mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS).
- **Ácidos orgánicos y acilglicinas en orina** mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas o espectrometría de masas en tándem.

A continuación, se resumen en una tabla los marcadores bioquímicos alterados a tener en cuenta en el estudio de metabolitos:

Tabla 2. Marcadores bioquímicos alterados (1)						
	Carnitina libre (plasma)	Acilcarnitinas (plasma o sangre seca)		AG libres/3-hidroxiácidos (plasma)	Ácidos orgánicos (orina)	Acilglicinas (orina)
		↑	↓			
MCADD	↓	C8, C6, C10, C10:1, C3-DC, C5-DC Relaciones: C8/C2, C8/C10, C8/C16, C8/C8:1	C2	C10:1n-6	Ácidos dicarboxílicos de cadena media, 5-hidroxi-hexanoico, 7-hidroxi-octanoico	Hexanoilglicina, suberilglicina, fenilpropionilglicina
LCHADD	↓	C14, C14:1, C14:2, C14-OH, C14:1-OH, C16:1, C16-OH , C16:1-OH , C18, C18:1, C18:2,	---	C14:1n-9 ; 3-hidroxiácidos de cadena larga (C14:0-C18:0)	Ácidos 3-hidroxi-adípico lactona, 3-hidroxi-sebácico y 3-hidroxi-dicarboxílicos de cadena	Normal


PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LAS DEFICIENCIAS DE LA β -OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS

		C18-OH, C18:1-OH, C18:2-OH Relaciones: C14:1/C2, C14:1/C16, C16-OH/C16, C18-OH/C18				
--	--	---	--	--	--	--

Tras este análisis se precisa realizar un diagnóstico diferencial. La confirmación diagnóstica requiere la detección de variantes patogénicas y, en los casos de variantes no patogénicas o de significado incierto, un análisis de la actividad enzimática o un estudio del índice de oxidación (21,25,26):

- **Estudio genético:** del gen *ACADM* cuya variante patogénica más prevalente es c.985A>G en MCADD y *HADHA* con la variante patogénica más prevalente c.1528G>C en LCHADD. Se podrá establecer el diagnóstico diferencial de las deficiencias en LCHAD o TFP al realizar un estudio de las variantes patogénicas en el gen *HADHA* y *HADHB* (10).
- **Estudio enzimático o de oxidación de sustratos:** análisis del defecto enzimático mediante los sustratos acil-CoA específicos para cada enzima o estudio de la oxidación con palmitato deuterado o con ^{13}C en fibroblastos o linfocitos.

Observaciones:

- La determinación de cocientes mejora la especificidad de la prueba diagnóstica en la medición de acilcarnitinas en sangre o plasma. En este sentido, la determinación del cociente C8/C10 permitirá diferenciar si una elevación de C8 es debida a MCADD o por el contrario el aumento se ha producido por un estado de portador e incluso por la administración de un tratamiento farmacológico como el ácido valproico ya que en el caso de MCADD, la ratio C8/C10 permanece elevada. Del mismo modo podría establecerse un diagnóstico diferencial entre MCADD y la aciduria glutárica tipo II (24). En el anexo II, se incluye una tabla de diagnóstico diferencial a nivel bioquímico de MCADD y LCHADD con respecto a otras patologías.
- Actualmente no hay consenso sobre qué actividad mínima residual ha de tener la enzima MCAD para pautar un tratamiento y seguimiento. Si bien es cierto que la mayoría de las publicaciones estiman actividades inferiores al 5-10% existen estudios que recomiendan un seguimiento y tratamiento con actividades < 30% (21).
- No se han encontrado estudios con respecto a la actividad mínima residual de la enzima LCHAD.

5. Tratamiento

El tratamiento se centrará fundamentalmente en un adecuado **manejo dietético**. En este sentido se deben plantear tres posibles situaciones (1):

- El paciente está estable: el tratamiento dietético tendrá como principal objetivo prevenir períodos de ayuno prolongado.
- El paciente se encuentra en situación de estrés: el tratamiento debe prevenir una posible descompensación metabólica.
- El paciente se encuentra en situación de descompensación metabólica: se requiere un tratamiento hospitalario.

El tratamiento dietético a seguir no requiere importantes modificaciones dietéticas en MCADD, aunque es imprescindible mantener el régimen de comidas regulares y evitar ayunos prolongados, especialmente en los primeros 6 meses de vida. Además, en LCHADD se recomienda restringir el aporte graso e incrementar la ingesta de hidratos de carbono complejos de absorción lenta para controlar la lipólisis (1,17,27). En ambos casos se debe valorar que a través de la dieta se realice un aporte adecuado de ácidos grasos esenciales, vitaminas y minerales. La restricción del aporte graso dependerá del tipo y gravedad del defecto enzimático, pero de manera general (1):

- MCADD: se debe evitar el aceite de coco, alimentos y productos procesados que lleven MCT o fórmulas infantiles suplementadas con MCT como es el caso de algunas fórmulas hidrolizadas empleadas en la alergia a las proteínas de leche de vaca.
- LCHADD: se deberá restringir los AG de cadena larga al 10% de la energía total y se recomienda la suplementación con MCT al 10-20% de la energía total.

La carnitina se emplea como **tratamiento farmacológico en MCADD** durante la fase aguda de la enfermedad o como tratamiento de mantenimiento en los casos que presenten hipocarnitinemia. Se emplearán dosis de L-carnitina entre 25-100 mg/kg/día, valorando los requerimientos de manera individualizada. Su uso en LCHADD es controvertido y en general no se recomienda a no ser que los niveles de carnitina sean muy bajos (1,28).

El Anexo VII, apartado 7.C.2.1, del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, *por el que se establece la Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización* (modificado por la Orden SPI/573/2011, de 11 de marzo) contempla la



PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LAS DEFICIENCIAS DE LA β -OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS

prestación con productos dietéticos para los trastornos del metabolismo de los lípidos en la cartera de servicios comunes.

Mientras que en MCADD no se requiere, por lo general, fórmulas dietéticas específicas, en LCHADD sí que se precisa de estas fórmulas. La guía descriptiva de la prestación en productos dietéticos del SNS publicada por el Ministerio de Sanidad en 2015 incluye, entre los productos dietéticos financiados por el SNS, fórmulas y módulos especiales para aquellas situaciones en las que se requiera su administración (27):

Tabla 3: Productos dietéticos financiados por el SNS	
MCADD	LCHADD
<ul style="list-style-type: none"> • Fórmulas exentas de lípidos (Tipo GSLI) • Módulos de triglicéridos de cadena larga (Tipo MLLC4) • Módulos de proteínas enteras (Tipo MPEN) • Módulos de dextrinomaltoza (Tipo MHID) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fórmulas con contenido graso en forma de triglicéridos de cadena media (Tipo GMCM) • Fórmulas exentas de lípidos (Tipo GSLI) • Módulos de triglicéridos de cadena media (Tipo MLMC) • Módulos de proteína entera (Tipo MPEN). • Módulos hidrogenados de dextrinomaltoza (Subtipo MHID1), si desnutrición o aumento de necesidades de energía

Se realizarán tratamientos intensificados de emergencia si los pacientes están en riesgo de desarrollar una descompensación metabólica por una situación de ayuno o estrés metabólico. Para ello, se realizará una ingesta alta de energía para revertir o prevenir el catabolismo con dextrinomaltoza en MCADD y con dextrinomaltoza y MCT en LCHADD (1).

Observaciones:

- Se puede seguir una dieta equilibrada y saludable en la que las grasas no supongan más del 30% de la energía total. Igualmente, no deben aportarse más kcal de las necesarias y no debe omitirse ninguna toma o comida, especialmente el desayuno.
- La leche materna o las fórmulas infantiles estándar están indicadas para satisfacer las necesidades nutricionales de estos RN en MCADD, mientras en LCHADD es necesario sustituirla por fórmulas modificadas en grasas (AG de cadena larga (LCT) <10% del valor calórico total y suplementos de MCT del 20% del valor calórico total. La introducción de

sólidos también seguirán las pautas estándares de alimentación infantil en MCADD, mientras en LCHADD será necesario restringir los LCT (29).

- Se recomienda realizar, en los casos que así lo requieran, una comida a medianoche con almidón de maíz crudo u otra fuente de hidratos de carbonos complejos que aporte la cantidad necesaria de glucosa durante la noche (21).
- El control de los períodos de ayuno, así como el establecimiento de un régimen de emergencia adecuado son los pilares fundamentales de cualquier trastorno de la oxidación de los AG (28). En la *tabla 4* se detalla una sugerencia de períodos de ayuno máximo en pacientes con una situación metabólica estable y en función de su edad.
- La triheptanoína ha sido aprobada en 2020 por la FDA para su uso en el tratamiento de LCHADD. Es un triglicérido sintético de cadena media que contiene tres AG de cadena impar y que actúa como compuesto anaplerótico, como fuente de calorías y de AG y que ha mostrado un beneficio clínico adicional con respecto a MCT (30).

Tabla 4: Períodos de ayuno máximo en situación metabólica estable (28)

Edad	Ayuno diurno máximo	Ayuno nocturno máximo
Neonatos	3 h	3 h
< 6 meses	4 h	4 h
6-12 meses	4 h	6-8 h
>12 meses	4 h	10-12 h

- Es importante la educación de la familia y del entorno del paciente para que la integración sea más fácil.

6. Evaluación de resultados en salud

El programa debe prevenir, en primera instancia, los episodios de descompensación metabólica que desencadenan las manifestaciones clínicas de estas patologías.

Variable/s relevante/s en el seguimiento de los casos que se utilizan para evaluar los resultados en salud

Seguimiento

El seguimiento tiene por objeto asegurar que las pautas terapéuticas y la adherencia a estas son adecuadas y eficaces evitando o reduciendo así el número de descompensaciones metabólicas. Del mismo modo, es importante revisar con el paciente y su familia el régimen de emergencia.



PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LAS DEFICIENCIAS DE LA β -OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS

A largo plazo, se debe asegurar un crecimiento y desarrollo normal y la ausencia de complicaciones clínicas (1).

El **seguimiento** se realizará a través de un control:

- Clínico:

- Evaluación nutricional: dieta y régimen de emergencia.
- Desarrollo físico (parámetros antropométricos) y psicomotor.

- Analítico:

- Carnitina y acilcarnitinas
- Nutricional: hemograma y bioquímica
- Valoración oftalmológica, cardiológica y neurológica

Controles clínicos:

- Evaluación nutricional: seguimiento correcto de las medidas dietéticas comentadas en el apartado anterior.
- Parámetros antropométricos: peso (kg), talla (cm), perímetro cefálico (cm), índice de masa corporal.

Controles analíticos periódicos:

- Carnitina y acilcarnitinas.
- Nutricional: Hemograma y bioquímica: glucosa, creatinina, urea, ácido úrico, ALT, AST, GPT, albúmina, proteínas totales, iones, calcio, fosforo, colesterol total y fracciones, triglicéridos. Vitaminas A, E, D, B12, ácidos grasos poliinsaturados.
- Ecografía abdominal, valoración cardiológica, oftalmológica y neurológica.

Los indicadores de seguimiento que se evaluarán anualmente comprenden:

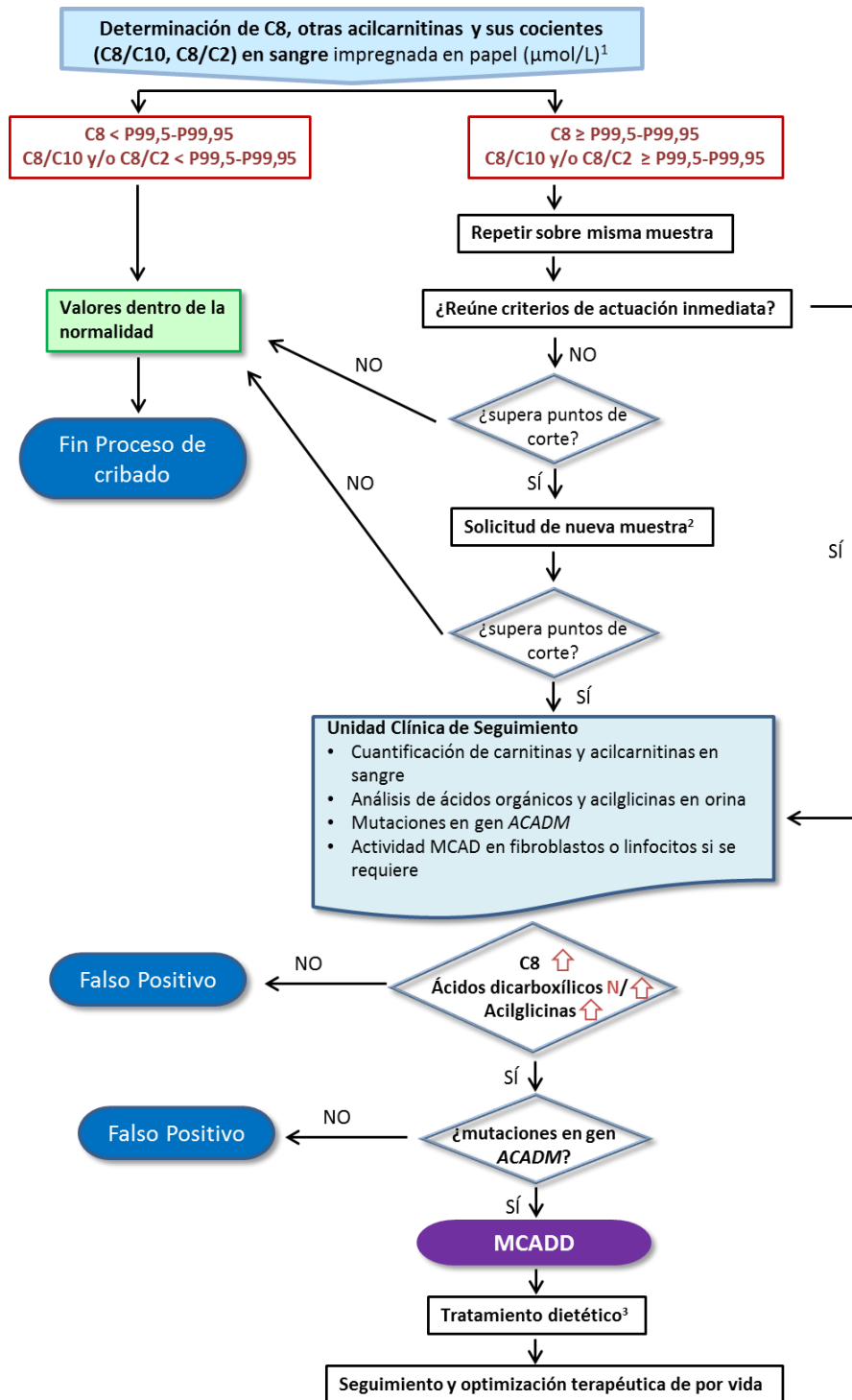
- Número de ingresos hospitalarios para prevenir descompensación
- Número de descompensaciones que precisen ingreso hospitalario
- Desarrollo pondoestatural
- Desarrollo psicomotor

7. Portadores y otros “hallazgos incidentales”

La detección de portadores u otras anomalías no contempladas en el programa de cribado neonatal en algunos casos puede representar un beneficio, que permite el consejo genético a madres y padres y/o tratamiento clínico de la patología detectada, pero también puede suponer un efecto adverso del cribado (31,32).

Las familias de los niños/as con una patología o alteración genética detectada en el proceso de cribado serán asesoradas por los expertos de la Unidad de Seguimiento que corresponda, asegurando así el tratamiento o consejo genético adecuado.

Anexo I. Algoritmo de cribado neonatal de MCADD

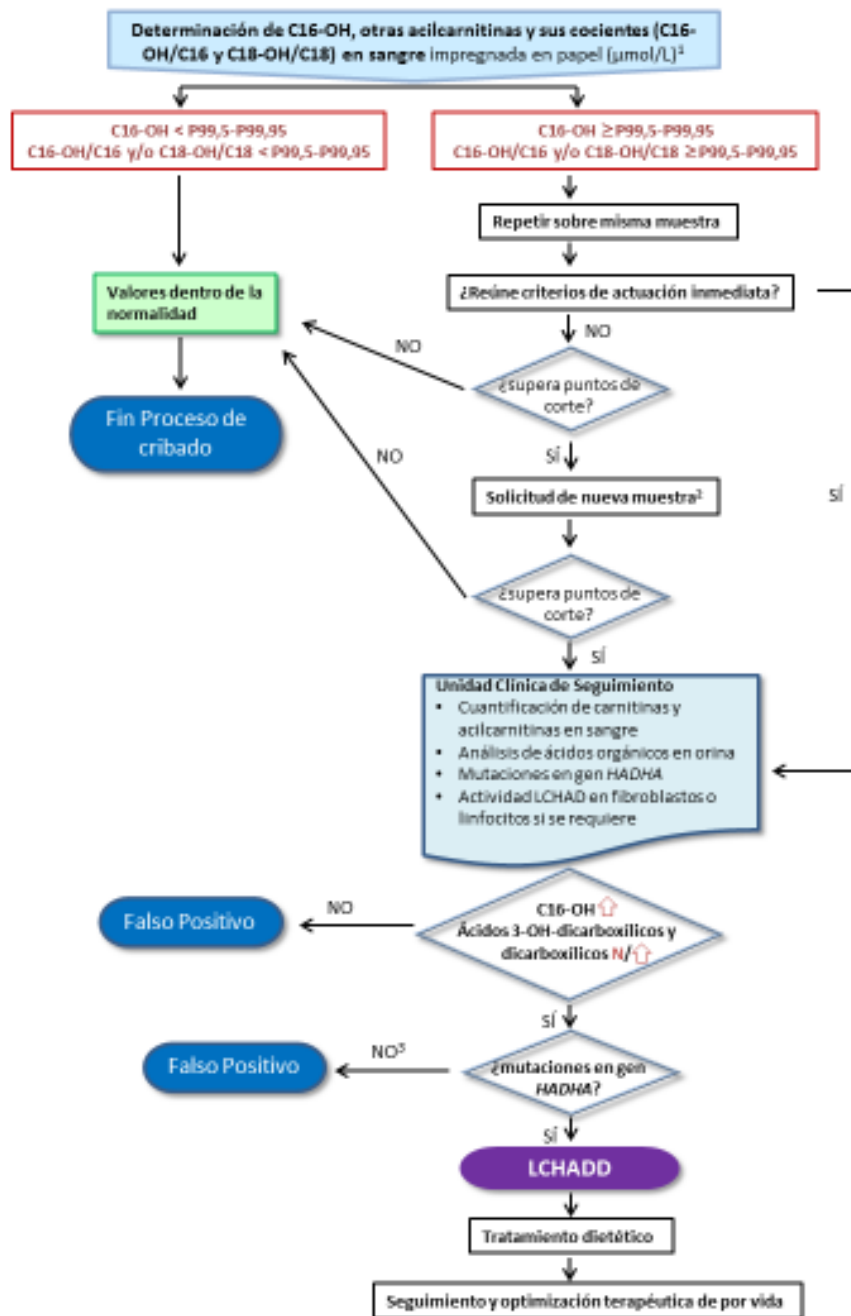


¹ La prueba de cribado puede incluir la determinación de otras acilcarnitinas como C6, C10 y C10:1 que típicamente se elevan en MCADD.

² Se tomará la nueva muestra en el mismo día puesto que con el paso de los días las concentraciones de C8 y su perfil de acilcarnitinas se podrían normalizar y dar falsos negativos.

³ Se aportará una suplementación de L-carnitina en hipocarnitinemia y en la fase aguda de la enfermedad.

Anexo I. Algoritmo de cribado neonatal de LCHADD



¹ La prueba de cribado puede incluir la determinación de otras acilcarnitinas como C18-OH, C18:1-OH, C16:1-OH, C16:1, C18:2-OH, C14:1, C14:1-OH y C14-OH que típicamente se elevan en LCHADD.
² Se tomará la nueva muestra en el mismo día para evitar el debut clínico. Se tomará la nueva muestra en el mismo día puesto que con el paso de los días las concentraciones de C16-OH y su perfil de acilcarnitinas se podrían normalizar y dar falsos negativos.
³ Si no se encuentran mutaciones en HADHA deben estudiarse mutaciones en el gen HADHB para confirmar MTP y si no se encuentran tampoco mutaciones, entonces, sí puede considerarse falso positivo.

Anexo II. Material Complementario

Tabla 5a. Puntos de corte de C8-acilcarnitina en los Programas de Cribado Neonatal de diferentes países	
País	Puntos de corte de C8 ($\mu\text{mol/L}$)
Reino Unido (22)	$\geq 0,40$ en primera muestra $\geq 0,50$ en segunda muestra
Portugal (33)	$> 0,3$
Bélgica (Bruselas) (34)	$\geq 0,28-0,35$
España	$\geq 0,11-0,50$
Holanda (35)	$\geq 0,30$
Alemania (36)	$> 0,32$ (P99,5)
Francia (25)	$> 0,3$
Italia (Toscana) (37)	$> 0,25$
Austria (37)	$> 0,5$
Suiza (37)	$> 0,8$

Tabla 5b. Puntos de corte de C16-acilcarnitina en los Programas de Cribado Neonatal de diferentes países	
País	Puntos de corte de C16-OH ($\mu\text{mol/L}$)
Reino Unido (38)*	$\geq 0,12$ en primera muestra $\geq 0,15$ en segunda muestra
Portugal (33)	$> 0,10$
España	$\geq 0,03-0,14$
Alemania (36)	$> 0,20$
Dinamarca, Groenlandia, Islas Feroe (39)	$> 0,12$
Italia (Toscana) (40)	$> 0,1$
Austria (41)	$> 0,12$
Grecia (42)	$> 0,23$

* Los puntos de corte de Reino Unido corresponden a los establecidos en el estudio piloto realizado en el período 2012-2013. Actualmente Reino Unido no tiene incluida la LCHADD en su Programa de Cribado Neonatal.

Deficiencia de MCAD “leve”:

Un tercio de los casos detectados en el cribado neonatal de MCADD se consideran formas asintomáticas o benignas ya que el individuo puede no presentar síntomas a lo largo de su vida. Este aspecto podría introducir ciertas cuestiones éticas derivadas del posible sobrediagnóstico y sobret ratamiento de los fenotipos leves o asintomáticos (21).

Contrariamente, algunas investigaciones destacan que no existe una correlación fenotipo-genotipo (43) y que fenotipos bioquímicos “más leves” pueden tener descompensaciones metabólicas y, por tanto, manifestar síntomas (9). En este sentido, los pacientes detectados deben considerarse en riesgo y, por tanto, estar en seguimiento a largo plazo (10).

Investigadores alemanes propusieron la siguiente clasificación de MCADD, principalmente basada en la actividad residual de la enzima MCAD:



**PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LAS DEFICIENCIAS DE LA β -OXIDACIÓN DE
LOS ÁCIDOS GRASOS**

MCADD clásica → Actividad enzimática residual de MCAD < 5%
Presencia de 2 mutaciones graves
Resultado patológico en prueba de fenilpropionato

MCADD leve → Actividad enzimática residual de MCAD: 5-35%
Mutaciones leves
Resultado normal en prueba de fenilpropionato



PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LAS DEFICIENCIAS DE LA β -OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS

Tabla 6. Resumen de los defectos de oxidación de ácidos grasos (1,10)							
Enfermedad	Enzima	Gen	Prevalencia	Síntomas	Otras complicaciones	Acilcarnitinas en plasma o sangre seca	
						Elevadas	Disminuidas
VLCADD	Deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga	<i>ACADVL</i>	1:42.500 – 1:120.000	Hipoglucemia, hepatopatía, miocardiopatía, miopatía	rabdomiolisis, mioglobinuria, muerte súbita	C14, C14:1, C14:2, C16, C16:1 Cociente: C14:1/C2	Ninguna
LCHADD	Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA de cadena larga	<i>HADHA</i>	1:110.000	Hipoglucemia, hepatopatía, miocardiopatía, miopatía	Mioglobinuria, retinopatía, polineuropatía periférica	C16-OH, C16:1-OH, C18-OH, C18:1-OH, C18:2-OH, C14:1 Cociente: C16-OH/C16, C18-OH/C18, C14:1/C2	Ninguna
TFPD	Deficiencia de proteína trifuncional	<i>HADHA, HADHB</i>	Rara	Hipoglucemia, hepatopatía, miocardiopatía, miopatía	Mioglobinuria, retinopatía, polineuropatía periférica	C16-OH, C16:1-OH, C18-OH, C18:1-OH, C18:2-OH, C14:1 Cociente: C16-OH/C16, C18-OH/C18, C14:1/C2	Ninguna
CTD	Deficiencia de transportador de carnitina	<i>SLC22A5</i>	1:20.000 – 1:120000	Hipoglucemia, miocardiopatía, miopatía, rabdomiolisis	Cardiomegalia, vacuolas lipídicas en músculo	Ninguna	C0, C16 *(carnitina libre y total)
CACTD	Deficiencia de carnitina acilcarnitina translocasa	<i>SLC25A20</i>	Rara	Hipoglucemia, hepatopatía, miocardiopatía, miopatía	Debut neonatal severo, cardiomegalia, bradicardia	C16, C16:1, C18, C18:1, C18:2 Cociente: (C16+C18:1)/C2	Cociente: C0/(C16+C18)
CPT1D	Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa-1 hepática	<i>CPT1A</i>	1:500.000	Hipoglucemia, miopatía, hepatopatía	Acidosis tubular renal, hígado graso	Cociente: C0/(C16+C18) *(carnitina total y libre)	C16, C18, C18:1, C18:2 Cociente: (C16+C18:1)/C2
CPT2D	Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 2	<i>CPT2</i>	Rara	Hipoglucemia, hepatopatía	Mioglobinuria, rabdomiolisis, debilidad y dolor muscular desencadenado por el ejercicio	C16, C16:1, C18, C18:1, C18:2 Cociente: (C16+C18:1)/C2	Cociente: C0/(C16+C18)



PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LAS DEFICIENCIAS DE LA β -OXIDACIÓN DE
LOS ÁCIDOS GRASOS

MCADD	Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media	<i>ACADM</i>	1:20.000 – 1:263.000	Hipoglucemia, hepatopatía	Muerte súbita	C8, C6, C10, C10:1, C5DC, C3DC Cociente: C8/C2, C8/C10	C2
MADD	Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa múltiple	<i>ETFA, ETFB, ETFDH SLC52A1 SLC52A2 SLC52A3 SLC25A32 FLAD1</i>	1:15.000 – 1:2.000.000	Hipoglucemia, miocardiopatía, miopatía, hepatopatía	Malformaciones congénitas, dismorfia facial, acidosis metabólica	C4, C5, C5DC, C6, C8, C10:1, C12, C14, C14:1, C16, C16:1, C18, C18:1, C16-OH, C16:1-OH, C18-OH, C18:1- OH Cociente: C8/C2, C14:1/C2	Ninguna
SCADD	Deficiencia de acil-CoA de cadena corta	<i>ACADS</i>	1:35.000 – 1:50.000	Hipoglucemia, hepatopatía, miocardiopatía, miopatía	Desde clínica grave a asintomático	C4 Cociente: C4/C2, C4/C3, C4/C8	Ninguna
M/SCHAD	Deficiencia de L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta	<i>HADH</i>	Rara	Hipoglucemia, miopatía	Hiperinsulinismo, retraso mental, convulsiones	C4-OH, C6-OH Cociente: C4-OH/C4	Ninguna

Bibliografía

1. Couce ML, García-Villoria J, Martín E, Peña-Quintana L, Rausell L, Ribes A, et al. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las deficiencias de β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. En: Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. 2ª. Madrid: ERGON; 2018. p. 43-66.
2. Jameson E, Walter JH. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Paediatr Child Health*. 2019;29(3):123-6.
3. Grosse SD, Khoury MJ, Greene CL, Crider KS, Pollitt RJ. The epidemiology of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: An update. *Genet Med*. 2006;8(4):205-12.
4. Dulín Iñiguez E, Eguileor Gurtubai I, Espada Sáez-Torre M, Pàmols Ros T, Zubizarreta, Alberdi R, Comité de la Calidad de la Asociación Española de Cribado Neonatal. Actividad de los programas de cribado neonatal en España. Revisión desde sus inicios hasta 2016. Ministerio de Sanidad; 2021.
5. Grupo de trabajo del Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal del SNS. Programa de Cribado Neonatal del Sistema Nacional de Salud. Informe de Evaluación. Año 2019. Ministerio de Sanidad; 2021.
6. Marín J, González de Aledo J, Argudo A, López R, Pajares S, Ribes A, et al. Inicio, evolución y situación actual de los programas de cribado neonatal en España. *Rev Esp Salud Pública*. 2021;95:e1-29.
7. Wang SS, Fernhoff PM, Harnnon WH, Khoury MJ. Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: Human genome epidemiology review. *Genet Med*. 1999;1(7):332-9.
8. Sturm M, Herebian D, Mueller M, Laryea MD, Spiekerkoetter U. Functional Effects of Different Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Genotypes and Identification of Asymptomatic Variants. *PLoS ONE* [Internet]. 17 de septiembre de 2012 [citado 5 de agosto de 2020];7(9). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3444485/>
9. Dessein A-F, Fontaine M, Andresen BS, Gregersen N, Brivet M, Rabier D, et al. A novel mutation of the ACADM gene (c.145C>G) associated with the common c.985A>G mutation on the other ACADM allele causes mild MCAD deficiency: a case report. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:26.
10. Merritt J, Vockley J. Specific fatty acid oxidation disorders. *UpToDate*. 2020;
11. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalía-t). Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte I: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, homocistinuria, acidemia glutárica tipo I, acidemia isovalérica y deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga. [Internet]. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; 2013. Disponible en: <https://redets.mschs.gob.es/productos/buscarProductos.do>



PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LAS DEFICIENCIAS DE LA β -OXIDACIÓN DE
LOS ÁCIDOS GRASOS

12. Rakheja D, Bennett MJ, Rogers BB. Long-Chain L-3-Hydroxyacyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency: A Molecular and Biochemical Review. *Lab Invest.* julio de 2002;82(7):815-24.
13. Spiekerkoetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inherit Metab Dis.* octubre de 2010;33(5):527-32.
14. Leonard JV, Dezateux C. Newborn screening for medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency. *Arch Dis Child.* 2009;94(3):235-8.
15. Mozrzyimas R, Konikowska K, Regulska-Illow B. Energy exchangers with LCT as a precision method for diet control in LCHADD. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(3):515–525.
16. Karall D, Brunner-Krainz M, Kogelnig K, Konstantopoulou V, Maier EM, Möslinger D, et al. Clinical outcome, biochemical and therapeutic follow-up in 14 Austrian patients with Long-Chain 3-Hydroxy Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency (LCHADD). *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10(1):21.
17. Ruiz Pons M, Sánchez-Valverde F, Dalmau J. Errores innatos del metabolismo de las grasas. 1. Alteraciones de la β -oxidación de los ácidos grasos. En: *Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo.* 2ª. Madrid: DRUG FARMA, S. L.; 2007. p. 87-103.
18. Grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública para el desarrollo del 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. 2020;(2):1-18.
19. Grupo de trabajo de cribado neonatal. Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública. Requisitos y recomendaciones para el desarrollo del Programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas en el SNS. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019.
20. Chace DH, Kalas TA, Naylor EW. The Application of Tandem Mass Spectrometry to Neonatal Screening for Inherited Disorders of Intermediary Metabolism. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2002;3(1):17-45.
21. Merritt JL, Chang IJ. Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editores. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2000 [citado 28 de julio de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1424/>
22. Public Health England. NHS Newborn Blood Spot Screening Programme. A laboratory guide to newborn blood spot screening for inherited metabolic diseases. NHS Screening Programmes; 2017.
23. Sykut-Cegielska J, Gradowska W, Piekutowska-Abramczuk D, Andresen BS, Olsen RKJ, Oltarzewski M, et al. Urgent metabolic service improves survival in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency detected by symptomatic identification and pilot newborn screening. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(1):185-95.
24. Soria JLM, Aldamiz-Echevarria L, Ramos DEC, Dalmau J, Sánchez AF, Lamuño DG, et al. Actualización y propuestas de futuro -. 2009;121.



PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LAS DEFICIENCIAS DE LA β -OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS

25. Feillet F, Ogier H, Cheillan D, Aquaviva C, Labarthe F, Baruteau J, et al. [Medium-chain acyl-CoA-dehydrogenase (MCAD) deficiency: French consensus for neonatal screening, diagnosis, and management]. Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr. 2012;19(2):184-93.
26. Peña L, Sanjurjo P. Aproximación diagnóstica y tratamiento de los errores innatos de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. 2001 [citado 6 de agosto de 2020]; Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S1695403301777326>
27. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Guía descriptiva para la Prestación con Productos Dietéticos del SNS [Internet]. 2015 [citado 6 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/GuiaDieteticos.htm>
28. Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. J Inherit Metab Dis. 2009;32(4):498-505.
29. Frazier DM. Medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency (MCADD) [Internet]. Genetic Metabolic Dietitians International: Nutrition Guidelines. 2008; [citado 31 de julio de 2020]. Disponible en: <http://gmdi.org/Resources/Nutrition-Guidelines/MCAD#Laboratory%20Findings>
30. Shirley M. Triheptanoin: First Approval. Drugs. 2020;80(15):1595-600.
31. Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública. Documento marco sobre cribado poblacional. Minist Sanid Política Soc. 2010;35.
32. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica, Boletín Oficial del Estado, núm. 159, de 4 de julio de 2007, pp. 28826-28848.
33. Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcão 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(S3):133-8.
34. Comité de pilotage du dépistage des anomalies congénitales. Guide pour le programme de dépistage néonatal des anomalies métaboliques en FWB. 2013.
35. Derks TGJ, Boer TS, Assen A van, Bos T, Ruiters J, Waterham HR, et al. Neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in The Netherlands: The importance of enzyme analysis to ascertain true MCAD deficiency. J Inherit Metab Dis. 2008;31(1):88-96.
36. Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. Pediatrics. 2003;111(6 Pt 1):1399-406.
37. Rhead WJ. Newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: A global perspective. J Inherit Metab Dis. 2006;29(2-3):370-7.



**PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LAS DEFICIENCIAS DE LA β -OXIDACIÓN DE
LOS ÁCIDOS GRASOS**

38. National Institute for Health Research. Expanded Newborn Screening Study July 2012 to July 2013 Report to National Screening Committee. 2013.
39. Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS, Christensen M, Dunø 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.* noviembre de 2012;107(3):281-93.
40. la Marca G, Malvagia S, Casetta B, Pasquini E, Donati MA, Zammarchi E. Progress in expanded newborn screening for metabolic conditions by LC-MS/MS in Tuscany: update on methods to reduce false tests. *J Inherit Metab Dis.* diciembre de 2008;31 Suppl 2:S395-404.
41. Lotz-Havla AS, Röschinger W, Schiergens K, Singer K, Karall D, Konstantopoulou V, et al. Fatal pitfalls in newborn screening for mitochondrial trifunctional protein (MTP)/long-chain 3-Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 20 de julio de 2018;13(1):122.
42. Loukas YL, Soumelas G-S, Dotsikas Y, Georgiou V, Molou E, Thodi G, et al. Expanded newborn screening in Greece: 30 months of experience. *J Inherit Metab Dis.* diciembre de 2010;33 Suppl 3:S341-348.
43. Arnold GL, Saavedra-Matiz CA, Galvin-Parton PA, Erbe R, Devinentis E, Kronn D, et al. Lack of genotype-phenotype correlations and outcome in MCAD deficiency diagnosed by newborn screening in New York State. *Mol Genet Metab.* 2010;99(3):263-8.