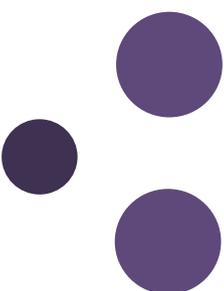




# **PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LA ACIDEMIA / ACIDURIA GLUTÁRICA TIPO I**



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 Ministral

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

## **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 protocolos de cribado neonatal de la Ponencia de cribado poblacional. Protocolo de cribado neonatal de la acidemia/aciduria glutárica tipo I. Ministerio de Sanidad, 2023.

### Protocolo de cribado neonatal de la acidemia/aciduria glutárica tipo I

**Nombre de la enfermedad:**

Aciduria glutárica tipo I  
Acidemia glutárica tipo I  
Deficiencia de glutaril-CoA deshidrogenasa

**Abreviatura:** GA-I

**CIE-10:** E72.3

**Definición:** error innato del metabolismo de herencia autosómica recesiva. Se produce por una deficiencia de la enzima glutaril-CoA deshidrogenasa (GCDH), involucrada en las vías catabólicas de los aminoácidos lisina, hidroxilisina y triptófano y que ocasiona un incremento de metabolitos neurotóxicos en fluidos y tejidos como el ácido glutárico y el 3-hidroxiglutarico.

**Prevalencia:** 1:100.000

**Síntomas clínicos:** el 80-90% desarrollarán trastornos neurológicos entre los 3 y 36 meses de edad después de una crisis encefalopática aguda precipitada frecuentemente por episodio de fiebre, cirugía, ayuno prolongado o reacciones febriles a vacunas. La afectación neurológica conlleva la incapacidad permanente del paciente que se caracteriza por alteraciones en la movilidad, dificultad en la alimentación, problemas respiratorios, macrocefalia y convulsiones, entre otros.

**Objetivo del cribado:** detección, diagnóstico, tratamiento precoz y seguimiento de los recién nacidos con GA-I para reducir el riesgo de trastornos neurológicos irreversibles.

**Prueba de cribado:** consiste en la medición de la concentración de glutarilcarnitina (C5DC) en sangre impregnada en papel mediante espectrometría de masas en tándem. La sensibilidad de la prueba mejora al incluir como marcadores secundarios los cocientes con otras acilcarnitinas como C5DC/C8, C5DC/C16, C5DC/C3DC, C5DC/C5OH o C5DC/C0 entre otras.

**Punto de corte:** P99,5-P99,95

**Diagnóstico:**

- Cuantificación de acilcarnitinas en sangre o plasma
- Cuantificación de ácido glutárico, ácido 3-hidroxiglutarico y glutarilcarnitina en orina
- Estudio genético: gen *GCDH*
- Actividad enzimática GCDH si fuera necesario ante un diagnóstico molecular no claro

**Tratamiento:** consiste en una dieta restringida en lisina y baja en triptófano combinada con una suplementación con L-carnitina y un tratamiento de emergencia intensificado durante situaciones de crisis.

**Seguimiento:** para la evaluación de la eficacia y adherencia a las pautas terapéuticas. Incluye un seguimiento clínico y bioquímico.

## 1. Introducción

La aciduria glutárica tipo I (GA-I) es un error congénito del metabolismo de herencia autosómica recesiva. Se produce por una deficiencia de la enzima glutaril-CoA deshidrogenasa (GCDH), involucrada en las vías catabólicas de los aminoácidos L-lisina (Lys), L-hidroxilisina (OH-Lys) y L-triptófano (Trp). Como consecuencia del déficit de GCDH se acumulan, en fluidos biológicos y tejidos, metabolitos como el ácido glutárico y el ácido 3-hidroxiglutarico, responsables del daño neuronal irreversible (1–3).

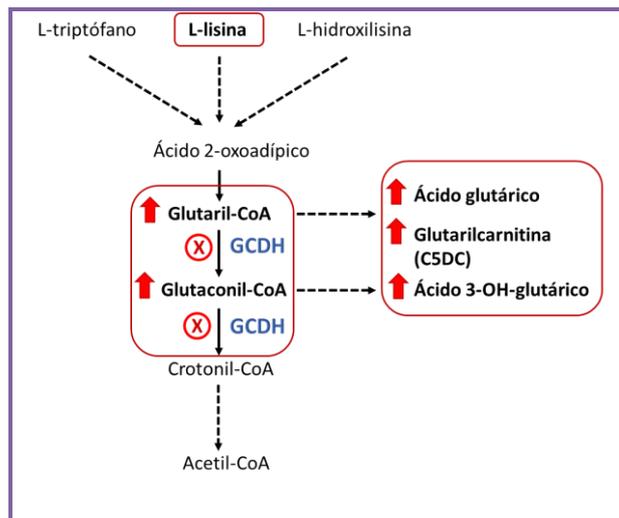


Figura 1. Vía catabólica de L-Lys, L-Trp y L-OH-Lys

La prevalencia estimada a nivel mundial es de 1:100.000 recién nacidos/as (RN) (4). En España la incidencia se sitúa en 1:49.174 (5).

Tabla 1: Clasificación de GA-I atendiendo a la forma de presentación clínica y características bioquímicas (6,7)

### Clasificación de GA-I en función del inicio clínico:

- **Inicio agudo:** pacientes asintomáticos que experimentarán un deterioro neurológico brusco tras una crisis encefalopática desencadenada por un proceso febril, ayuno prolongado o cirugía. Supone el 80-90% de los casos y la edad media de presentación de complicaciones se sitúa alrededor de los 9 meses.
- **Inicio insidioso:** desarrollan trastorno neurológico y lesión progresiva del núcleo estriado en ausencia de crisis encefalopática. Supone el 10-20% de los casos.
- **Inicio tardío:** pueden presentar síntomas neurológicos inespecíficos o leves.

### Clasificación en función de las características bioquímicas:

- **Altos excretores:** excreción urinaria de ácido glutárico > 100 mmol/mol creatinina.

- **Bajos excretores:** excreción urinaria de ácido glutárico < 100 mmol/mol creatinina. Pueden presentar concentraciones normales de ácido glutárico y un leve y/o intermitente aumento de ácido 3-hidroxiglutárico. En estos casos, la glutarilcarnitina se encuentra elevada.

La clínica se caracteriza por alteraciones en la movilidad, dificultad en la alimentación, problemas respiratorios, macrocefalia (en el 75% de los casos), convulsiones, hipotonía y distonía. La afectación neurológica conlleva la incapacidad permanente del paciente.

El tratamiento precoz puede prevenir las crisis encefalopáticas agudas y el consiguiente deterioro neurológico (6). Se estima que el 80-90% de los RN que no se traten desarrollarán trastornos neurológicos entre los 3 y 36 meses de vida tras una crisis encefalopática aguda que se precipita por enfermedades febriles intercurrentes, intervenciones quirúrgicas, gastroenteritis, ayuno prolongado o reacciones febriles a vacunas (7,8). El tratamiento consiste en una dieta restringida en Lys y reducida en Trp combinada con una suplementación con L-carnitina y un tratamiento de emergencia intensificado durante situaciones de crisis (7).

El cribado neonatal de la GA-I cuenta con evidencia sobre sus beneficios en salud y es coste-efectivo (9).

El cribado de GA-I se oferta a todos los 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) y siempre antes de que se manifieste clínicamente la enfermedad (10).

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 GA-I 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 GA-I es la detección, diagnóstico y tratamiento precoz y el seguimiento de los RN con esta patología para evitar las lesiones y las discapacidades asociadas.

## 3. Proceso de Cribado

---

### 3.1. Prueba de cribado

La prueba de cribado consiste en la medición de las concentraciones de glutarilcarnitina (C5DC) y, opcionalmente, sus cocientes (C5DC/C8, C5DC/C16, C5DC/C5OH, C5DC/C3DC, C5DC/C0) en una muestra de sangre seca impregnada en papel, utilizando para ello la metodología analítica de la espectrometría de masas en tándem.

**La prueba de cribado consiste en la determinación de las concentraciones de C5DC.**

**La sensibilidad y la especificidad de la prueba puede incrementarse si se utilizan como marcadores secundarios el cociente con otras acilcarnitinas como C8, C16, C5OH, C3DC o C0 (11).**

#### 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 (12).

#### 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 GA-I.** Esta metodología, que se llevará a cabo con o sin derivatización, cuenta con la ventaja de poder cuantificar distintas 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 y falsos negativos (13).

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

#### Recomendaciones:

- Cada laboratorio debe revisar regularmente su punto de corte. Se recomienda establecer el P99,5-P99,95 como límite de decisión para C5DC.
- La sensibilidad de la prueba de cribado puede mejorarse incluyendo la evaluación de relaciones específicas de acilcarnitinas como C5DC/C8, C5DC/C16, C5DC/C3DC, C5DC/C5OH o C5DC/C0. Igualmente, se recomienda establecer el P99,5-P99,95 como punto de corte.
- Las muestras con determinaciones inferiores a los puntos de corte establecidos serán consideradas negativas.
- Cuando se produce un resultado alterado, igual o superior al punto de corte establecido, se ha de repetir el análisis sobre la misma muestra. Con el resultado obtenido se toma la decisión de solicitar una nueva muestra o de remitir directamente a la Unidad Clínica de Seguimiento si cumple con criterios de actuación inmediata.
- Si es necesario solicitar una segunda muestra, se procesará en el mismo día de la toma de decisión y se realizará la misma determinación con los mismos equipos.
- Se considera un resultado positivo en la prueba de cribado cuando los resultados obtenidos en la primera muestra y en la segunda muestra, si esta última se requiere, presentan una concentración igual o superior a los puntos de corte establecidos para las muestras consideradas normales.
- Pueden darse **falsos negativos** en aquellos RN con GA-I clasificados bioquímicamente como bajos excretores ya que estos últimos pueden presentar concentraciones normales de C5DC (14).
- Pueden darse **falsos positivos** en las siguientes situaciones:
  - Elevación de la acilcarnitina C6OH asociada a cetosis o a una 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCHAD) en el caso de utilizar una metodología sin derivatizar.
  - La deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (aciduria glutárica tipo II) (14), la insuficiencia renal y la GA-I materna pueden presentar concentraciones elevadas de C5DC (15).



## 4. Confirmación Diagnóstica

### 4.1. Criterios para la definición de “caso” en GA-I

Se define “caso” de acidemia/aciduria glutárica tipo I como aquel recién nacido con elevadas concentraciones de C5DC en sangre y con los cocientes con otras acilcarnitinas alterados. El diagnóstico diferencial confirmará o no la presencia de enfermedad y en caso afirmativo se iniciará el tratamiento lo antes posible.

Se ha de considerar que ambos fenotipos bioquímicos, alto excretores y bajo excretores, tienen el mismo riesgo de presentar una crisis encefalopática.

### 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 2. 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 lo antes posible
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 pediatra habitual del niño, 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
  - Estudios enzimáticos en los casos en los que no se tuviera un diagnóstico molecular claro.
3. Radiología:
- Estudios de imagen: radiológicos y neuro-radiológicos
4. Nutrición y Dietética:
- Instauración, seguimiento y monitorización del tratamiento dietético
  - Educación del paciente 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 el 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 interdisciplinarias 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



**Diagnóstico inicial:**

- Acilcarnitinas en plasma o sangre
- Cuantificación de ácido glutámico y 3-hidroxiglutámico en orina
- Prueba recomendada: cuantificación de glutarilcarnitina en orina

**Diagnóstico definitivo:**

- Estudio genético
- Estudio enzimático en fibroblastos o linfocitos si fuese necesario

**Pruebas de confirmación diagnóstica:**

Las pruebas de confirmación diagnóstica deben realizarse precozmente e idealmente en los primeros 15 días de vida.

El diagnóstico bioquímico se realiza mediante la cuantificación de los ácidos glutámico y 3-hidroxiglutámico en orina mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas o espectrometría de masas en tándem y la concentración de glutarilcarnitina en plasma, sangre impregnada en papel y/o en orina (6).

La determinación del ácido 3-hidroxiglutámico es más específica respecto a la determinación de ácido glutámico, ya que los bajos excretores pueden tener concentraciones normales de ácido glutámico en orina. No obstante, niveles normales de 3-hidroxiglutámico no excluyen el diagnóstico de GA-I, ya que algunos bajos excretores presentan un aumento del ácido 3-hidroxiglutámico solo de forma intermitente; en estos casos, casi siempre se encuentra elevada la glutarilcarnitina en orina.

En presencia de depleción de carnitina libre y en los bajos excretores, la sensibilidad del análisis de acilcarnitinas mediante MS/MS es más baja, siendo el análisis de glutarilcarnitina en orina más sensible (16).

Tras este análisis se precisa realizar una confirmación diagnóstica que se abordaría con el estudio molecular del gen *GCDH* y si no se obtuviera un diagnóstico molecular claro se procedería al análisis enzimático (6,12,17):

- **Estudio genético:** En España hay 4 variantes muy prevalentes, dos asociadas a fenotipo bioquímico de alta excreción, c.877G>A (p.Ala293Thr) y c.1204C>T (p.Arg402Trp), siendo esta última es la más frecuente en caucásicos, y las variantes c.1198G>A (p.Val400Met) y c.680G>C (p.Arg227Pro) asociadas a fenotipo bioquímico de baja excreción (18,19).
- **Estudio enzimático:** se realiza una medición de la actividad enzimática de la glutaril-CoA deshidrogenasa (GCDH) en cultivo de fibroblastos o en leucocitos. Se realizará en

pacientes con baja excreción con una o ninguna variante hallada, así como en aquellos casos en los que la variante no esté descrita o sea considerada de dudosa patogenicidad.

**Observaciones:**

- Pese a que las elevaciones de ácido glutárico y ácido-3-hidroxiglutarico en orina son características de la enfermedad se han descrito casos en los que estas elevaciones son intermitentes o leves por lo que el diagnóstico diferencial es fundamental.
- Se ha descrito una clasificación bioquímica en función de la excreción en orina de ácido glutárico. Así, se define como altos excretores aquellos que presentan unos valores de ácido glutárico superiores a 100 mmol/mol creatinina y como bajos excretores aquellos que presentan valores próximos a la normalidad (< 100 mmol/mol creatinina). Sin embargo, ambos grupos presentan valores elevados de glutarilcarnitina en orina (20).
- Los bajos excretores presentan el mismo fenotipo que los altos excretores por lo que tienen el mismo riesgo de desarrollar daño cerebral (21).
- No existe correlación entre el fenotipo clínico y el genotipo, aunque sí entre este último con los parámetros bioquímicos y la actividad enzimática.

## 5. Tratamiento

---

Hasta el 90% de los individuos diagnosticados y tratados antes del desarrollo de síntomas, permanecerán asintomáticos. Por ello, es necesario instaurar lo antes posible una adecuada terapia metabólica combinando una dieta baja en Lys y reducida en Trp con una suplementación de carnitina y un tratamiento de emergencia en las crisis (21,22).

**El tratamiento de la GA-I incluye la combinación de una dieta restringida en Lys y reducida en Trp, junto con una suplementación de L-carnitina. Se establecerá un tratamiento de emergencia en episodios intercurrentes con riesgo de descompensación metabólica.**

El **tratamiento dietético** a partir de una dieta restringida en Lys y baja en Trp se considera el manejo de la GA-I más habitual y eficaz. La Lys representa el precursor mayoritario del ácido glutárico y 3-hidroxiglutarico ya que su contenido en las proteínas naturales se estima en un 2-9% frente al 0.6-2% de Trp, otro precursor de estos metabolitos. Una restricción severa de Trp puede traducirse en trastornos neurológicos graves por lo que en ningún caso se recomiendan fórmulas libres de este aminoácido (23).

El Anexo VII, apartado 7.B.1.4, 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* (modificado por la Orden SPI/573/2011, de 11 de marzo) contempla la prestación con productos dietéticos para los trastornos del metabolismo de la Lys en la cartera de servicios comunes.

La guía descriptiva de la prestación en productos dietéticos del SNS publicada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en 2015 incluye, entre los productos dietéticos financiados por el SNS y hasta los 6-10 años de vida, fórmulas exentas de Lys y con bajo contenido en Trp y otros productos dietéticos (24):

**Tabla 2. Fórmulas exentas de Lys y de bajo contenido en Trp (tipo AEAK)**

Subtipo	Descripción
<b>AEAK1</b>	Contiene solo aminoácidos
<b>AEAK2</b>	Además de aminoácidos, llevan otros macro o micronutrientes. Para lactantes.
<b>AEAK3</b>	Además de aminoácidos, llevan otros macro o micronutrientes. En envases monodosis. Para niños y adultos.
<b>AEAK4</b>	Además de aminoácidos, llevan otros macro o micronutrientes. En envases no monodosis. Para niños y adultos.

**Tabla 3. Tipos de productos utilizados en el tratamiento dietético de la GA-I**

<b>Fórmulas exentas de lisina y de bajo contenido en triptófano (Tipo AEAK).</b>	La dieta se restringe en proteínas naturales, especialmente con alto contenido en lisina, hasta cantidades toleradas de 0.7-1 g proteína natural/kg/día. Como consecuencia se produce una menor ingesta de nutrientes que las acompañan como vitaminas, minerales o ácidos grasos por lo que la alimentación se complementa con estas fórmulas hasta la cantidad máxima de 2,2 g de proteínas/kg/día
--	--

<b>Módulos de L-triptófano (Subtipo MPAA11)</b>	En los casos con niveles plasmáticos de triptófano en rango limitante o clínica compatible.
<b>Módulos de dextrinomaltoza (Subtipo MHID1) y módulos de triglicéridos de cadena larga (Subtipo MLLC4) o media (Subtipo MLMC1) o módulos mixtos (Subtipo MMHL2) o fórmulas exentas de proteínas (Tipo ASPR)</b>	En los casos de desnutrición o aumento de las necesidades de energía. En situaciones de emergencia que requieran la eliminación temporal de las proteínas naturales.

Debido a que los individuos con GA-I presentan una depleción secundaria de L-carnitina en plasma, el **tratamiento farmacológico** se focalizará en su suplementación. Se iniciará con una dosis de 100 mg L-carnitina/kg/día en 3-4 dosis y posteriormente se ajustará individualmente con el objeto de mantener una concentración de L-carnitina libre en plasma dentro de los niveles considerados normales (25).

Se realizarán tratamientos intensificados de emergencia si los pacientes están en riesgo de desarrollar una crisis encefalopática por una situación de ayuno, proceso febril o cirugía. Para ello, se elaborará un régimen de emergencia individualizado con aportes altos de energía para revertir o prevenir el catabolismo, retirada de Lys las primeras 24h con reintroducción progresiva para reducir los niveles de metabolitos neurotóxicos, mantenimiento de los suplementos de aminoácidos exentos en Lys y aumento de la dosis de carnitina para evitar su depleción además del tratamiento que se requiera en función de la clínica. Asimismo, se mantendrá una hidratación adecuada vigilando el desequilibrio de electrolitos.

**Observaciones:**

- El tratamiento dietético se considera especialmente importante en los primeros 6 años de vida puesto que es el período más vulnerable para el desarrollo de crisis encefalopáticas. Sin embargo, el pronóstico de la enfermedad es desconocido a largo plazo y se han descrito variantes de inicio tardío que se pueden manifestar durante la adolescencia o en la edad adulta. Por ello, después de los 6 años, es aconsejable que los pacientes sigan una ingesta controlada de proteínas con proteínas naturales de bajo contenido en Lys aunque el control sea menos estricto (6).
- Actualmente no se ha evidenciado el beneficio de los suplementos de **arginina**, aminoácido que compite con la Lys en el transporte en la barrera hematoencefálica, ya sean orales en altas dosis o intravenosos en un tratamiento de emergencia. Por este

motivo, se recomienda que la arginina sea introducida a través de fórmulas libres en Lys y reducidas en Trp así como con la ingesta de las proteínas naturales permitidas (7).

- No hay evidencia de la eficacia del uso de la **riboflavina**, cofactor de la glutaril-CoA deshidrogenasa, en la mejora de la evolución neurológica (25).
- Es importante facilitar una adecuada educación a los familiares e información suficiente al entorno del paciente para facilitar su integración.

## 6. Evaluación de resultados en salud

---

El programa debe prevenir, en primera instancia, las crisis encefalopáticas y evitar el trastorno neurológico irreversible como consecuencia del daño al núcleo estriado.

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

El seguimiento tiene por objeto asegurar que las pautas terapéuticas y la adherencia a estas son adecuadas y eficaces.

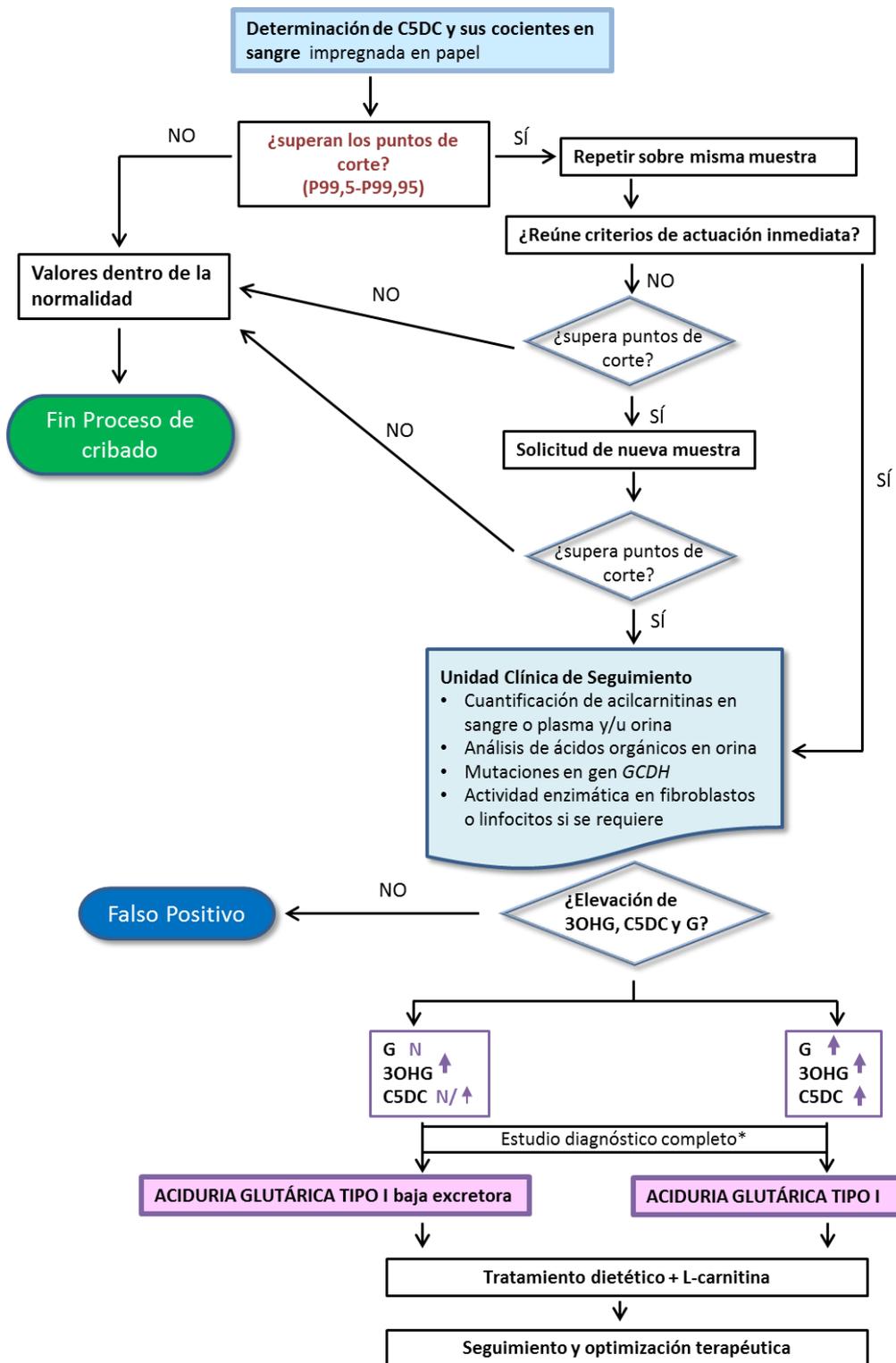
El **seguimiento clínico** debe incluir la evaluación de parámetros antropométricos, del desarrollo psicomotor, valoración neurológica y dietética (2,7).

En cuanto al **seguimiento bioquímico** se incluirá la medición de (2,7):

- Las concentraciones plasmáticas de aminoácidos como la Lys y en algunos casos el Trp aunque la cuantificación con precisión de este último no es sencilla.  
La determinación de otros parámetros puede facilitar la detección de deficiencias de micronutrientes o de aporte energético como es la medición de la albúmina, recuento celular en sangre, calcio, vitamina D o ferritina entre otros.
- Los niveles de carnitina libre.

El seguimiento neurorradiológico se considerará relevante en aquellos casos que presenten un deterioro neurológico.

Anexo I. Algoritmo de cribado neonatal de acidemia/aciduria glutárica tipo I



N: niveles normales; 3OHG: ácido 3-hidroxiglutarico en orina; C5DC: glutarilcarnitina en plasma o sangre y/u orina; G: ácido glutárico en orina.

\*Se realizará una confirmación diagnóstica con un estudio molecular y, en caso de ser requerido, con un análisis enzimático.



## Anexo II. Material Complementario

Tabla 5. Puntos de corte de glutarilcarnitina (C5DC) en los Programas de Cribado Neonatal de diferentes países	
País	Puntos de corte C5DC ( $\mu\text{mol/L}$ )
Reino Unido (14)	$\geq 0,56$ en primera medición. $\geq 0,70$ en repetición por duplicado.
Bélgica (Bruselas) (26)	0,2-0,56
España	0,2-0,37
Portugal (27)	$> 0,2$
Italia (28)	$> 0,18$
Grecia (29)	$> 0,30$
Alemania (30)	$> 0,14$
Dinamarca, Islas Feroe, Groenlandia (31)	$> 0,5$



## Bibliografía

---

1. Bodamer OA. Organic acidemias: An overview and specific defects. UpToDate. 2020;
2. Sarafoglou K, Hoffmann GF, Roth KS. Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism. 2ª. Mc Graw Hill Education; 2017.
3. Barrera LA, Espejo AJ, Espinosa E, Echeverri OY. Errores innatos del metabolismo. Un abordaje integral del diagnóstico del tratamiento. Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana; 2014.
4. Kölker 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(3):677-94.
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. Ribes A, Pérez-Dueñas B, Arranz JA, García-Villoria J, Couce ML. Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la aciduria glutárica tipo I. En: Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. 2ª. Madrid: ERGON; 2018. p. 205-18.
7. Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, Heringer J, Assmann B, Burgard P, et al. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. J Inherit Metab Dis. 2017;40(2):75-101.
8. Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas de la CAPV. Protocolo de cribado neonatal de: Acidemia Glutárica Tipo I, Deficiencia de acil coenzima deshidrogenasa de cadena larga, Enfermedad de la orina con olor a Jarabe de Arce, Acidemia Isovalérica, Homocistinuria. 2013;
9. 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>
10. 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.
11. Lindner M, Ho S, Fang-Hoffmann J, Hoffmann GF, Kölker S. Neonatal screening for glutaric aciduria type I: Strategies to proceed. J Inherit Metab Dis. 2006;29(2-3):378-82.

12. 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.
13. Pfeil J, Listl S, Hoffmann GF, Kölker S, Lindner M, Burgard P. Newborn screening by tandem mass spectrometry for glutaric aciduria type 1: a cost-effectiveness analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 17 de octubre de 2013;8(1):167.
14. 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.
15. Hennermann JB, Roloff S, Gellermann J, Grüters A, Klein J. False-positive newborn screening mimicking glutaric aciduria type I in infants with renal insufficiency. *J Inherit Metab Dis.* diciembre de 2009;32 Suppl 1:S355-359.
16. Couce ML, López-Suárez O, Bóveda MD, Castiñeiras DE, Cocho JA, García-Villoria J, Castro-Gago M, Fraga JM, Ribes A. Glutaric aciduria type I: outcome of patients with early- versus late-diagnosis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013;17:383-9.
17. Ortiz A, Cabarcas L, Espinosa E, Echeverri O, Guevara J, Ruiz E, et al. Aciduria glutárica tipo I. 2012;28(3):9.
18. Busquets C, Merinero B, Christensen E, Gelpí JL, Campistol J, Pineda M, et al. Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency in Spain: evidence of two groups of patients, genetically, and biochemically distinct. *Pediatr Res.* 2000;48(3):315-22.
19. Zschocke J, Quak E, Guldborg P, Hoffmann GF. Mutation analysis in glutaric aciduria type I. *J Med Genet.* marzo de 2000;37(3):177-81.
20. Tortorelli S, Hahn SH, Cowan TM, Brewster TG, Rinaldo P, Matern D. The urinary excretion of glutarylcarnitine is an informative tool in the biochemical diagnosis of glutaric acidemia type I. *Mol Genet Metab.* 1 de febrero de 2005;84(2):137-43.
21. Boy N, Mengler K, Thimm E, Schiergens KA, Marquardt T, Weinhold N, et al. Newborn screening: A disease-changing intervention for glutaric aciduria type 1. *Ann Neurol.* 2018;83(5):970-9.
22. Couce ML, Castiñeiras DE, López M, Fernández MJ, Eirís J, Cocho JA. Importancia del diagnóstico precoz y el tratamiento temprano en el pronóstico de la aciduria glutárica tipo I. *An Pediatría.* 2008;69(3):239-43.
23. Kölker 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(1):5-22.
24. 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>

25. Hedlund GL, Longo N, Pasquali M. Glutaric Acidemia Type 1. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 15 de mayo de 2006;142C(2):86-94.
26. Comité de pilotage du dépistage des anomalies congénitales. Guide pour le programme de dépistage néonatal des anomalies métaboliques en FWB. 2013.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.