



ORIGINAL

Evaluación de los primeros 5 años de cribado neonatal de aciduria glutárica tipo 1 en Asturias

Ana Isabel Elola Pastor^{a,*}, Belén Prieto García^b y Juan José Díaz Martín^c^a Centro de Salud Mieres-Sur, Mieres, Asturias, España^b Unidad de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España^c Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Universitario Central de Asturias, Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias, España

Recibido el 30 de noviembre de 2023; aceptado el 29 de enero de 2024

Disponibile en Internet el 11 de abril de 2024

PALABRAS CLAVEAciduria glutárica tipo 1;
Biomarcadores;
Cribado neonatal;
Errores innatos;
Espectrometría de masas en tándem;
Glutaril-CoA;
Deshidrogenasa;
Metabolismo;
Metabolismo de aminoácidos;
Recién nacido**Resumen**

Introducción: El cribado neonatal de la aciduria glutárica tipo 1 (AG-1) ha supuesto un cambio radical en la evolución y el comienzo de la enfermedad. En este estudio se analizan los resultados de los primeros 5 años (2015-2019) del programa de cribado neonatal (PCN) de AG-1 en Asturias.

Material: Se diseñó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. La población estaba formada por neonatos participantes en el PCN nacidos entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2019. La determinación de glutarilcarnitina (C5DC) en sangre impregnada en papel se realizó mediante espectrometría de masas en tándem con punto de corte en 0,25 μmol/l.

Resultados: El cribado se llevó a cabo en 30.120 recién nacidos. En el análisis del marcador C5DC se encontraron diferencias en la concentración dependiendo de la edad gestacional, del tipo de alimentación y de las horas de vida a la extracción. Estas diferencias no fueron relevantes a efectos del cribado. No se observaron diferencias entre menores y mayores de 1.500 g. Se identificaron 2 casos afectos y 3 falsos positivos. No se detectaron falsos negativos. Los diagnósticos fueron confirmados mediante estudio genético. Los pacientes reciben tratamiento desde el diagnóstico y no han presentado crisis encefalopáticas los primeros 4 años de vida.

Conclusiones: El cribado ha permitido el diagnóstico precoz de 2 casos de AG-1 en los 5 primeros años desde su instauración en nuestra comunidad. Aunque existen diferencias en los niveles de C5DC en función de la edad gestacional, del tipo de alimentación y de las horas de vida a la extracción, estas no tuvieron trascendencia para el cribado.

© 2024 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anaisabel.elola@gmail.com (A.I. Elola Pastor).

KEYWORDS

Glutaric acidemia I;
Biomarkers;
Neonatal screening;
Inborn errors;
Mass spectrometry;
Glutaryl-CoA;
Dehydrogenase;
Metabolism;
Amino acid
metabolism;
Newborn

Evaluation of the first 5 years of a glutaric aciduria type I neonatal screening programme in Asturias

Abstract

Introduction: Neonatal screening of glutaric aciduria type 1 (GA-1) has brought radical changes in the course and outcomes of this disease. This study analyses the outcomes of the first 5 years (2015-2019) of the AGA1 neonatal screening programme in our autonomous community.

Material: We conducted an observational, descriptive and retrospective study. All neonates born between January 1, 2015 and December 31, 2019 that participated in the neonatal screening programme were included in the study. The glutarylcarnitine (C5DC) concentration in dry blood spot samples was measured by means of tandem mass spectrometry applying a cut-off point of 0.25 $\mu\text{mol/L}$.

Results: A total of 30 120 newborns underwent screening. We found differences in the C5DC concentration based on gestational age, type of feeding and hours of life at sample collection. These differences were not relevant for screening purposes. There were no differences between neonates with weights smaller and greater than 1500 g. Screening identified 2 affected patients and there were 3 false positives. There were no false negatives. The diagnosis was confirmed by genetic testing. Patients have been in treatment since diagnosis and have not developed encephalopathic crises in the first 4 years of life.

Conclusions: Screening allowed early diagnosis of two cases of GA-1 in the first 5 years since its introduction in our autonomous community. Although there were differences in C5DC levels based on gestational age, type of feeding and hours of life at blood extraction, they were not relevant for screening.

© 2024 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La aciduria glutárica tipo 1 (AG-1) es un error innato del metabolismo, de herencia autosómica recesiva, que tiene su origen en el déficit de la glutaril-CoA deshidrogenasa (GCDH), enzima que lleva a cabo la deshidrogenación y descarboxilación de glutaril-CoA en la vía metabólica de degradación de la lisina, hidroxilisina y triptófano. El bloqueo de dicha vía produce un aumento de glutaril-CoA, glutaconil-CoA y secundariamente acumulación de ácido glutárico y 3-hidroxiglutarico, metabolitos con efectos neurotóxicos¹. Los pacientes no detectados precozmente presentan una clínica predominantemente neurológica, con hipotonía, retraso psicomotor, temblores y distonías². Un signo característico es la macrocefalia que destaca a partir de los 6 meses, aunque puede ser detectada intraútero³. El comienzo hasta en un 75% de los casos es agudo presentándose en forma de crisis encefalopática. Esta manifestación consistente en la disminución del nivel de consciencia, convulsiones, irritabilidad y la aparición de signos extrapiramidales, suele aparecer en los 6 primeros años de vida^{1,4}. En los estudios de neuroimagen se pueden observar hallazgos como hipoplasia fronto-opérculo-temporal, destrucción de ganglios de la base, dilatación quística de la cisura de Silvio, leucoencefalopatía o hematomas subdurales; siendo incluido en ocasiones como parte del diagnóstico diferencial del síndrome del niño zarandeado⁵.

En el cribado de la AG-1 se lleva a cabo mediante la determinación de glutarilcarnitina (C5DC) en sangre impregnada en papel mediante espectrometría de masas en tándem

(MS/MS). En Asturias esta detección se incorporó al programa de cribado neonatal (PCN) a finales del año 2014^{6,7}.

En los últimos años se ha estudiado la capacidad de detección del marcador C5DC, especialmente en pacientes bajo excretadores que pueden presentar niveles de C5DC dentro de la normalidad.

El objetivo principal de este estudio fue analizar los resultados de los primeros cinco años (2015-2019) de cribado neonatal de AG-1.

Material

Se diseñó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. La población a estudio estaba formada por los participantes en el PCN, todos ellos nacidos entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2019. Los datos fueron obtenidos del registro del laboratorio de cribado neonatal, ubicado en el servicio de bioquímica clínica del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) desde 2014, que incluye todos los cribados metabólicos realizados en los hospitales públicos y privados de la comunidad autónoma.

De cada paciente se recogió fecha de nacimiento, hospital en el que se tomaba la muestra, edad gestacional (EG), peso al nacimiento, tipo de alimentación, horas de vida a la extracción de la muestra y concentración de C5DC ($\mu\text{mol/L}$).

El estudio recibió la autorización del Comité de Ética de la Investigación (Código 2021.141).

La muestra utilizada para el cribado fue sangre capilar obtenida tras la punción del talón e impregnada en papel Whatman® 903. Para su obtención se estableció un proto-

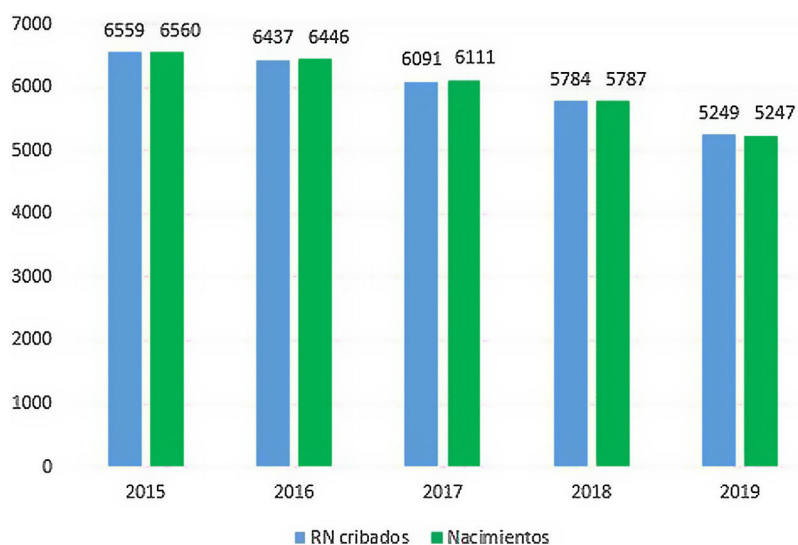


Figura 1 RN cribados anualmente frente a nacimientos registrados RN: recién nacidos

colo de recogida entre las 48 y 72 h de vida, mediante un dispositivo automático de incisión o lanceta estéril. La tarjeta de filtro se debía impregnar adecuadamente con una gota de sangre y cumplimentar con los datos del paciente. La muestra se identificó mediante un código de barras y un número de referencia. Posteriormente, se procedió al envío al laboratorio a través de circuitos intra e interhospitalarios específicos⁷.

El procedimiento analítico para la determinación de C5DC se realizó mediante MS/MS, previa ionización con *electrospray* (ESI). El análisis se realizó en espectrómetro de masas triple cuadrupolo (QTRAP® 5500; AB Sciex) acoplado a un cromatógrafo de líquidos (Ekspert® Ultra LC 100; Eksigent).

El punto de corte establecido para el marcador C5DC durante los 5 años se mantuvo constante en $0,25 \mu\text{mol/l}$. Este valor se ajustó tras analizar los resultados obtenidos en un primer pilotaje en 2014 en el que se había fijado como punto de corte $0,17 \mu\text{mol/l}$ y se validó anualmente mediante la revisión periódica de los percentiles.

Se realizó un análisis descriptivo proporcionando distribuciones de frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas, y medidas de posición y dispersión en el caso de variables cuantitativas. Las diferencias de variables cuantitativas entre más de 2 grupos se evaluaron mediante el test Kruskal-Wallis ante el incumplimiento de las hipótesis de normalidad y/o homocedasticidad. Cuando las diferencias alcanzaron significación estadística se realizó el test *pos hoc* de Dunn. Para el estudio comparativo de variables entre 2 grupos, el test que se empleó fue t de Student, con la corrección de Welch ante varianzas diferentes. El nivel de significación fijado fue de 0,05. El análisis estadístico se efectuó con los programas IBM SPSS® Statistics 2023 (IBM Corporation, Armonk New York, EE. UU.) y R Development Core Team (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), versión 4.1.3R (2022).

Para conocer la cobertura poblacional del PCN se obtuvieron los datos de recién nacidos (RN) registrados en la página del Instituto Nacional de Estadística (INE)⁸.

Se usaron los puntos de corte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la categorización de la EG en

los siguientes grupos: prematuros extremos ($EG < 28$ semanas), muy prematuros (≥ 28 y < 32), moderados (≥ 32 y < 34), tardíos (≥ 34 y < 37) y RN a término (≥ 37)⁹.

Se definió como bajo peso para la edad gestacional (BPEG) a los RN de ambos sexos con un peso medio por debajo del p10 obtenido de las gráficas de Fenton 2013¹⁰.

Resultados

El cribado de AG-1 se llevó a cabo en 30.120 RN en nuestra comunidad entre 2015 y 2019 (fig. 1). La cobertura del cribado fue superior al 99,6% en todos los años. En el año 2019 fueron cribados todos los RN de Asturias y 2 RN residentes en otras comunidades autónomas, alcanzando una cobertura del 100%.

En la muestra se obtuvo un valor para el p99 de C5DC de $0,24 \mu\text{mol/l}$, p99,5 de $0,26 \mu\text{mol/l}$ y p99,9 de $0,33 \mu\text{mol/l}$. Tras la primera determinación de C5DC, 216 muestras de pacientes superaron el valor del punto de corte ($0,25 \mu\text{mol/l}$). En una segunda determinación 5 continuaron manteniéndose por encima, siendo finalmente confirmado el diagnóstico en 2. Ambos casos eran RN a término, con peso adecuado para la edad gestacional (PAEG) y asintomáticos. Uno recibía lactancia materna (LM) y otra lactancia mixta (L mixta). Durante los 5 años de cribado, se identificaron 3 casos falsos positivos (FP) y 2 verdaderos positivos (VP), descritos en la tabla 1. Hasta el momento no han sido detectados falsos negativos (FN). La incidencia de AG-1 fue de uno por 15.060 RN/año.

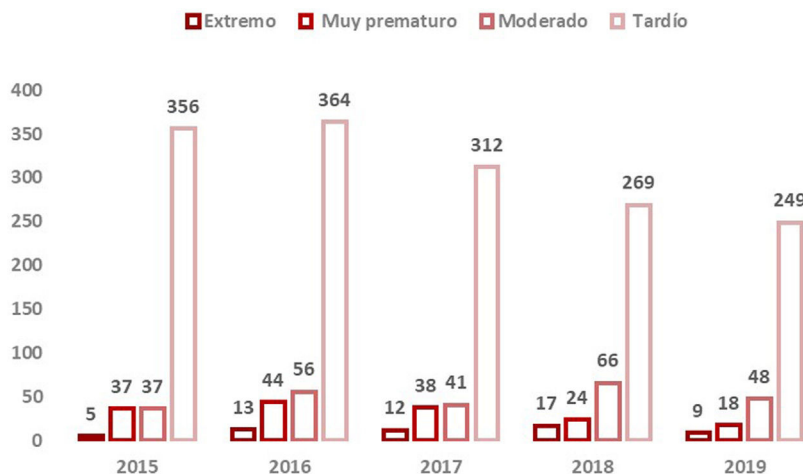
Se realizó estudio genético a ambos pacientes siendo uno portador heterocigoto de las variantes c.374T>C (p.Leu125Pro) y c.1157G>C (p.Arg386Pro) en el gen GCDH, ambas considerados de significado incierto; y el otro caso doble portador heterocigoto de las variantes patológicas c.877G>A (p.Ala293Thr) y c.1204C>T (p.Arg402Trp) compatibles con AG-1¹¹.

Desde el nacimiento hasta la actualidad los 2 pacientes presentan un desarrollo psicomotor normal habiendo

Tabla 1 Descripción de los pacientes con cribado positivo de aciduria glutárica tipo 1

Pacientes positivos PCN	Caso 1	Caso 2	FP1	FP2	FP3
Diagnóstico	12ddv	13 ddv	—	—	—
C5DC ($\mu\text{mol/l}$)	8,26	6,04	0,94	0,31	0,37
Clínica al nacimiento	—	—	—	Distrés respiratorio Hipoglucemia neonatal	—
Alimentación	LM	L mixta	LM	LA	L mixta
Peso	PAEG	PAEG	PAEG	BPEG	PAEG
EG	39	39	38	38	40

C5DC: glutarilcarnitina; ddv: días de vida; EG: edad gestacional; FP: falsos positivos; L mixta: lactancia mixta; LA: lactancia artificial; LM: lactancia materna; PAEG: peso adecuado para la edad gestacional; PCN: programa de cribado neonatal.

**Figura 2** Distribución de recién nacidos pretérmino del periodo de estudio, estratificados por año de nacimiento

cumplido los primeros 4 años de vida sin presentar crisis encefalopáticas.

Se disponía de datos de edad gestacional de 30.106 RN (99,95%). El 93,3% de los nacimientos totales fueron a término y el 6,7% prematuros con la distribución que se muestra en la [figura 2](#).

En el análisis se objetivaron diferencias en la concentración de C5DC según la edad gestacional ($p < 0,001$). En el análisis por grupos de prematuros estas diferencias se observaron entre RN a término y prematuros tardíos, a término y prematuros moderados, a término y muy prematuros, prematuros tardíos y prematuros moderados, y prematuros moderados y prematuros extremos ([tabla 2](#)).

El peso medio al nacimiento fue de 3.211 g con p50 de 2.240 g. El peso mínimo fue 500 g y el máximo 5.960 g. El 0,8% (235) de los RN pesaron menos de 1.500 g. Se cuantificaron el 12,6% de RN con BPEG. Al comparar la concentración de C5DC según el peso fuera menor o mayor de 1.500 g, no se observaron diferencias estadísticamente significativas ([tabla 3](#)). Sin embargo, si existían diferencias cuando se compararon RN con BPEG frente a RN con peso adecuado para la edad gestacional (PAEG).

El tipo de alimentación más frecuente fue la alimentación materna (57,3%), seguida de la lactancia artificial (LA) (21,1%) y L mixta (20,9%), 101 (0,4%) muestras pertenecían a RN que habían recibido nutrición parenteral (NP). En el análisis se objetivaron diferencias en el valor de C5DC según el

tipo de alimentación. Al comparar la concentración de C5DC en los distintos grupos, estas diferencias se observaron entre alimentados con LM y LA, LM y L mixta, LA y L mixta y LM ([tabla 4](#)).

La edad mediana de toma de la muestra de sangre capilar fue las 52 h. La mayoría de extracciones se llevaron a cabo a las 48 h de vida. Al estudiar el comportamiento de C5DC según la edad a la que se tomó la muestra, se encontraron diferencias entre la concentración de C5DC de RN a los que se les tomó la muestra con más de 72 h de vida respecto a los que tenían entre 48 y 72 h y los que tenía menos de 48 h de vida ([tabla 5](#)).

Discusión

La AG-1 fue incorporada al PCN en nuestra comunidad a finales del año 2014 conforme a la resolución de la Dirección General de Salud Pública publicada en el Boletín Oficial del Estado (BOE) el 6 de noviembre de 2014.

En estos 5 primeros años de cribado se detectaron y confirmaron 2 casos de AG-1. Son reseñables la alta cobertura poblacional del PCN y el descenso progresivo y preocupante de la natalidad.

La incidencia de AG-1 resulta mayor a la estimada actualmente en Europa (1/120.000 RN). En el año 2021 se publicó en la *Revista Española de Salud Pública* un estudio que evaluaba la prevalencia global de las enfermedades

Tabla 2 Resultado del análisis estadístico (p-valor) al comparar los valores de C5DC según la edad gestacional

C5DC	p25-p75 ($\mu\text{mol/l}$)	A término (0,12-0,15)	Prematuro tardío (0,1-0,15)	Prematuro moderado (0,09-0,14)	Muy prematuro (0,09-0,15)	Prematuro extremo (0,11-0,17)
A término (0,12-0,15)	—	—	< 0,001	< 0,001	0,004	0,322
Prematuro tardío (0,1-0,15)	< 0,001	—	—	0,003	0,367	0,072
Prematuro moderado (0,09-0,14)	< 0,001	0,003	—	—	0,301	0,001
Muy prematuro (0,09-0,15)	0,004	0,367	0,367	0,301	—	0,053
Prematuro extremo (0,11-0,17)	0,322	0,072	0,072	0,001	0,053	—

C5DC: glutarilcarnitina.

Entre los grupos de neonatos a término y prematuros tardíos, a término y prematuros moderados, a término y muy prematuros, prematuros tardíos y prematuros moderados, y prematuros moderados y prematuros extremos existían diferencias (p valor < 0,05).

En negrita, los valores estadísticamente significativos (< 0,05).

Tabla 3 Valores de C5DC (p25-p75) en función del peso al nacimiento en neonatos con bajo peso para la edad gestacional (BPEG), peso adecuado (PAEG), < 1.500 y \geq 1.500 g. Se encontraron diferencias (p-valor) entre BPEG y PAEG

	BPEG	PAEG	p-valor
C5DCp25-p75($\mu\text{mol/l}$)	0,1-0,15	0,11-0,15	< 0,001
	< 1.500 g	\geq 1.500 g	p-valor
C5DCp25-p75($\mu\text{mol/l}$)	0,1-0,16	0,11-0,15	0,7

BPEG: bajo peso para la edad gestacional; C5DC: glutarilcarnitina; PAEG: peso adecuado para la edad gestacional.

Tabla 4 Resultado del análisis estadístico (p-valor) al comparar los valores de C5DC según el tipo de alimentación

C5DCp25-p75 ($\mu\text{mol/l}$)	LM (0,11-0,16)	LA (0,1-0,14)	L mixta (0,1-0,15)	NP (0,1-0,14)
LM (0,11-0,16)	—	< 0,001	< 0,001	< 0,001
LA (0,1-0,14)	< 0,001	—	< 0,001	1
L mixta (0,1-0,15)	< 0,001	< 0,001	—	0,535
NP (0,1-0,14)	< 0,001	1	0,535	—

C5DC: glutarilcarnitina; L mixta: lactancia mixta; LA: lactancia artificial; LM: lactancia materna; NP: nutrición parenteral.

En negrita, los valores estadísticamente significativos (< 0,05).

Tabla 5 Resultado del análisis estadístico (p-valor) al comparar los valores de C5DC según horas de vida a las que se tomó la muestra para el cribado

C5DC p25-p75 ($\mu\text{mol/l}$)	< 48 hdv (0,11-0,16)	48-72 hdv (0,11-0,15)	>72 hdv (0,11-0,14)
< 48 hdv (0,11-0,16)	—	< 0,424	< 0,001
48-72 hdv (0,11-0,15)	< 0,424	—	< 0,001
> 72 hdv (0,1-0,14)	< 0,001	< 0,001	—

C5DC: glutarilcarnitina; hdv: horas de vida.

En negrita, los valores estadísticamente significativos (< 0,05).

metabólicas partiendo de los informes publicados por la Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE) y el Ministerio de Sanidad entre 2016 y 2018^{6,12}. La AG-1 se diagnosticó mediante cribado en todas las comunidades menos en Aragón, sumando 57 casos y siendo las comunidades con mayor prevalencia Andalucía, Madrid y Galicia (inferior a 1:55.000 RN).

En la Comunidad de Madrid entre los años 2011 y 2019 se diagnosticaron mediante cribado 12 casos de AG1, estando todos asintomáticos al diagnóstico. Se estimó una inciden-

cia de 1:49.402. No fueron detectados falsos negativos¹³. En Galicia durante 20 años de cribado (2000-2019), se detectaron 7 casos de AG1 y se diagnosticó un bajo excretor que había resultado negativo (FN). Se estimó una incidencia de 1:57.802¹⁴. La mayoría de las comunidades en este periodo establecieron su punto de corte \geq p99,5.

En nuestra comunidad no han sido detectados FN. Los 3 casos identificados como FP se correspondían con RN sanos, a término, que recibían distintos tipos de alimentación enteral (LM, LA y L mixta) y uno de ellos fue BPEG. En una serie

de casos publicada recientemente se asoció la insuficiencia renal a la elevación de C5DC en RN, si bien, ningún FP de este estudio presentaba tal afectación¹⁵. Se debe tener en cuenta que el marcador C5DC presenta la misma relación m/z (masa-carga) que 3-OH hexanoilcarnitina (C6-OH). En la literatura se recogen FN en muestras de RN mayores de 7 días de vida bajos excretos con niveles de C5DC normales. Aunque también otras series de casos publicadas no objetivan diferencias en los valores de C5DC en sangre entre pacientes altos y bajos excretos^{16,17}.

En cuanto al estudio genético, las variantes A293T y R402W encontradas se corresponden con las más frecuentes en nuestro país según las series publicadas^{13,14,18}. R402W también es la mutación más común en Portugal e Italia¹⁹. En cambio, las variantes de significado incierto (L125P y R386P) no han sido descritas en nuestra región previamente.

En nuestro estudio parecen existir diferencias en los niveles de C5DC según EG, tipo de alimentación y hora de extracción de la muestra, aunque las mismas no tienen relevancia en los resultados del cribado. Un estudio americano relacionó el nivel socio económico y el BPEG de manera independiente y conjunta con los metabolitos del cribado, viéndose interacción entre estas variables y el marcador C5DC²⁰.

La evolución clínica de los pacientes afectados de AG-I ha cambiado radicalmente desde el diagnóstico a través del PCN^{21,22}. Cuando los pacientes afectados no eran detectados y tratados precozmente, el 90% comenzaba con una crisis encefalopática aguda con afectación motora. El deterioro neurológico que supone la enfermedad es progresivo e irreversible, y conlleva a la atrofia cerebral y el deterioro cognitivo. El tratamiento está basado en una dieta restringida en lisina. Para ello, se utilizan fórmulas de aminoácidos exentas en lisina, reducidas en triptófano y enriquecidas en arginina. La suplementación con carnitina está indicada de por vida para disminuir el estrés oxidativo y las posibles complicaciones cerebrales secundarias a su agotamiento²³.

En los estudios de comparación se objetiva que el 90% de pacientes que inician el tratamiento en el periodo neonatal permanece asintomático y las crisis encefalopáticas disminuyen al 10-20% de los casos sintomáticos²⁴. Además, se ha observado una reducción de la afectación de la deglución, bipedestación y distonías del 75%²⁵. Los casos de este estudio no han desarrollado crisis hasta la fecha.

Como fortalezas del trabajo, destacar que este es el primer estudio que expone los datos del cribado de AG-1 en nuestra comunidad desde su implantación, que además ha permitido detectar en esta comunidad autónoma dos casos de una enfermedad rara. Además, los marcadores de este PCN están acreditados por norma UNE EN-ISO 15189, dotándolo de herramientas para el aseguramiento de la calidad.

La principal limitación de este estudio es el tiempo, ya que se ha centrado en 5 años (2015-2019) debido a la necesidad de disponer de un registro de datos de años completos. En febrero de 2020 se llevó a cabo un cambio de proveedor del reactivo optándose por evaluar este primer periodo para no introducir sesgos.

Este trabajo asienta las bases para una comparación con el periodo de 5 años siguiente (2020-2024), donde se podrá valorar con mucha mayor experiencia y casuística el algoritmo de cribado, así como la pertinencia de implementar

otras posibles mejoras, como es la inclusión de segundos marcadores.

Conclusión

El diagnóstico precoz de AG1 mediante el cribado neonatal de C5DC es clave para modificar la evolución natural de la enfermedad y evitar el daño neurológico en los pacientes. El PCN ha permitido el diagnóstico precoz de dos casos de AG-1 en los cinco primeros años desde su instauración, sin tener constancia de FN hasta el momento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Pilar Quijada F, Bellusci M, Barrio Carreras D. Aciduria glutárica tipo 1. Aciduria glutárica tipo 3. Acidurias 2-hidroxi-glutaricas. Enfermedad de Canavan. Diagnóstico y tratamiento de enfermedades metabólicas hereditarias 5.ª ed. En: Couce ML, ed. Madrid: Ergón;2022 p. 475-488.
- Kölker S, Valayannopoulos V, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, Wijburg FA, Teles EL, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: The evolving clinical phenotype. *J Inher Metab Dis*. 2015;38:1059–74.
- Martínez Granero MA, García Pérez A, Martínez-Pardo M, Parra E. Macrocefalia como forma de presentación de la aciduria glutárica tipo 1. Importancia de un diagnóstico precoz. *Neurología*. 2005;20:255–60.
- 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 Inher Metab Dis*. 2007;30:5–22.
- Ribes A, Pérez- Dueñas B, Arranz JA, García-Villoria J. Couce ML. Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de aciduria glutárica tipo 1. En: Gil Ortega D, editor. Diagnóstico y tratamiento de errores congénitos del metabolismo. 2.ª ed. Madrid: Ergón; 2018. p. 205–18.
- Marín Soria JL, González de Aledo Castillo JM, Argudo Ramírez A, López Galera RM, Pajares García S, Ribes Rubió A, et al. Inicio, evolución y situación actual de los Programas de Cribado Neonatal en España. *Rev Esp Salud Pública*. 2021;95, e202102041.
- Prieto García MB, Díaz Martín JJ, de Miguel Mallén A, Riaño Galán I, Bousoño García JC, García González MA. Programa de Cribado Neonatal del Principado de Asturias. Dirección General de Salud Pública, Consejería de Sanidad del Principado de Asturias. 2014. DL: AS 03331 - 2014.
- Demografía y población. INE. [consultado 11 Nov 2023] Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/categoria.htm?c=Estadistica_P&cid=1254734710984
- Nacimientos prematuros. Who.int. [consultado 11 Nov 2023] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
- Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013;13:59.
- Schuermans IME, Dimitrov B, Schröter J, Ribes A, de la Fuente RP, Zamora B, et al. Exploring genotype-phenotype correlations in glutaric aciduria type 1. *J Inher Metab Dis*. 2023;46:371–90.
- Castiñeras DE, Couce ML, Marín JL, González-Lamuño D, Rocha H. Situación actual del cribado neonatal de enferme-

- dades metabólicas en España y en el mundo. *An Pediatr.* 2019;91:128.e1–14.
13. Martín-Rivada Á, Palomino Pérez L, Ruiz-Sala P, Navarrete R, Cambra Conejero A, Quijada Fraile P, et al. Diagnosis of inborn errors of metabolism within the expanded newborn screening in the Madrid region. *JIMD Rep.* 2022;63:146–61, <http://dx.doi.org/10.1002/jmd2.12265>.
 14. Sánchez Pintos P, Cocho de Juan JA, Bóveda Fontán MD, Castiñeiras Ramos DE, Colón Mejeras C, Iglesias Rodríguez AJ, et al. Evaluación y perspectiva de 20 años de cribado neonatal en Galicia. Resultados del programa. *Rev Esp Salud Publica.* 2020;94, e202012161.
 15. Matsumoto M, Awano H, Bo R, Nagai M, Tomioka K, Nishiyama M, et al. Renal insufficiency mimicking glutaric acidemia type 1 on newborn screening. *Pediatr Int.* 2018;60:67–9.
 16. Shaik MTPKV, Kamate MABV. Is Expanded Newborn Screening Adequate to Detect Indian Biochemical Low Excretor Phenotype Patients of Glutaric Aciduria Type I. *Indian J Pediatr.* 2019;86:995–1001.
 17. Spenger J, Maier EM, Wechselberger K, Bauder F, Kocher M, Sperl W, et al. Glutaric Aciduria Type I Missed by Newborn Screening: Report of Four Cases from Three Families. *Int J Neonatal Screen.* 2021;7:32.
 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;48:315–22.
 19. Busquets C, Soriano M, de Almeida IT, Garavaglia B, Rimoldi M, Rivera I, et al. Mutation analysis of the GCDH gene in Italian and Portuguese patients with glutaric aciduria type I. *Mol Genet Metab.* 2000;71:535–7.
 20. McCarthy ME, Oltman SP, Rogers EE, Ryckman K, Jelliffe-Pawlowski LL, Danilack VA. The independent and combined influences of small for gestational age and socioeconomic status on newborn metabolite levels. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35:6192–8.
 21. Couce ML, López-Suárez O, Bóveda MD, Castiñeiras DE, Cocho JA, García-Villoria J, et al. A. Glutaric aciduria type I: Outcome of patients with early- versus late-diagnosis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013;17:383–9.
 22. Couce Pico ML, Castiñeiras Ramos DE, López Sousa M, Fernández Seara MJ, Eiris Puñal J, Cocho de Juan JA. Importancia del diagnóstico precoz y el tratamiento temprano en el pronóstico de la aciduria glutárica tipo I. *An Pediatr (Barc).* 2008;69:239–43.
 23. Boy N, Mengler K, Heringer-Seifert J, Hoffmann GF, Garbade SF, Kölker S. Impact of newborn screening and quality of therapy on the neurological outcome in glutaric aciduria type 1: A meta-analysis. *Genet Med.* 2021;23:13–21.
 24. Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, Ballhausen D, Baumgartner MR, Beblo S, et al. Recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type 1: Third revision. *J Inherit Metab Dis.* 2023;46:482–519.
 25. Viau K, Ernst SL, Vanzo RJ, Botto LD, Pasquali M, Longo N. Glutaric acidemia type 1: Outcomes before and after expanded newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2012;106:430–8.