



## Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tandem. Revisión sistemática.

avalia-t 2006/07

**Introducción:** los errores congénitos del metabolismo (ECM) son patologías bioquímicas que si no son diagnosticadas ni tratadas pueden producir consecuencias clínicas graves, llegando incluso a la muerte. Aunque su incidencia es baja, su importancia colectiva es elevada, ocupando un lugar importante en la práctica pediátrica. La introducción de la espectrometría de masas en tandem (MS/MS) en el cribado neonatal permite la detección de múltiples patologías en una única determinación y con una muestra de pequeño volumen. No obstante, para muchas de ellas, la evidencia del beneficio de la detección y del tratamiento precoz es todavía escasa.

**Objetivos:** analizar el estado del conocimiento actual acerca de la eficacia y la efectividad del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tandem y comparar los servicios de cribado neonatal ofertados en las diferentes comunidades autónomas españolas (CCAA).

**Métodos:** revisión sistemática de la literatura en las principales bases de datos biomédicas (Medline, Embase, Cochrane Library Plus, NHS Centre for Reviews and Dissemination, HTA, DARE, entre otras). Una primera búsqueda bibliográfica recuperó seis revisiones sistemáticas, entre las que la del NHS R&D Health Technology Assessment Programme del año 2004 la que más se ajustó a nuestros objetivos, por lo que se acometió su actualización. En la segunda búsqueda, la selección de los artículos se realizó mediante criterios de inclusión y exclusión establecidos en relación con el diseño de los estudios, las características de los pacientes y las variables de resultado analizadas.

**Resultados y discusión:** la segunda búsqueda recuperó 305 estudios, de los que se seleccionaron 38 para su lectura a texto completo, incluyéndose finalmente nueve. Se observó una falta de calidad en muchos de los trabajos disponibles y heterogeneidad respecto a las variables de resultados y la población de estudio. Los valores de sensibilidad, especificidad y el valor predictivo positivo (VPP) del MS/MS variaron dependiendo del ECM (sensibilidad entre 91,7% y 100%, especificidad entre el 99,3% y 99,9% y VPP desde 2,0% hasta 53%).



En líneas generales, se observaron beneficios sobre la morbimortalidad con la introducción del cribado de la fenilcetonuria y de la deficiencia de MCAD (acil-CoA deshidrogenasa de cadena media), no estando del todo clara la evidencia en el caso de la acidemia glutárica tipo I y la tirosinemia tipo I. El conocimiento actual no apoya la inclusión del resto de ECM en los programas de cribado neonatal.

En España, existen 21 laboratorios para los diferentes programas de cribado neonatal de las comunidades autónomas. En todas ellas se realiza el cribado del hipotiroidismo congénito y de las hiperfenilalaninemias; en siete de la fibrosis quística; en cinco de la hiperplasia suprarrenal congénita; en cuatro de otras aminoacidopatías; en tres la anemia falciforme y otras hemoglobinopatías, y en una se realiza la detección precoz de galactosemia, deficiencia de biotinidasa y utilizándose la tecnología MS/MS para el cribado de trastornos de aminoácidos, ácidos orgánicos y oxidación de ácidos grasos.



### Conclusiones y recomendaciones:

- La calidad y heterogeneidad de los estudios existentes sobre la detección de errores congénitos del metabolismo mediante MS/MS hace difícil su comparación y que se puedan emitir conclusiones definitivas y categóricas sobre los diferentes aspectos evaluados.
- Teniendo en cuenta lo anterior, puede concluirse que el MS/MS dispone de potencial para la detección simultánea de un amplio rango de errores congénitos del metabolismo, siendo una técnica rápida y altamente sensible y específica en la detección del déficit de MCAD y de la fenilcetonuria, siendo éstos los mejores candidatos para ser incluidos en un programa de cribado ampliado mediante MS/MS. Existen dudas respecto de la acidemia glutárica tipo I y la tirosinemia tipo I y no existiendo pruebas que apoyen la inclusión del resto de errores congénitos.
- Sin embargo, la decisión de incluir una determinada patología en un programa de cribado neonatal debería basarse, además de en consideraciones tecnológicas, en la capacidad del cribado de alterar de forma favorable el pronóstico de la enfermedad tras su detección e intervención de forma precoz.
- Se necesitan estudios adicionales para establecer la sensibilidad y la especificidad de la espectrometría de masas en tandem en la detección de otros ECM, evaluando la efectividad a largo plazo de las estrategias de diagnóstico y tratamiento convencional y del impacto potencial del diagnóstico precoz mediante MS/MS.
- Se considera prioritaria la elaboración de una cartera de servicios en el ámbito de la detección precoz de los ECM, basada en la evaluación sistemática de su efectividad y eficiencia social, así como homogeneizar los diferentes aspectos de los programas de cribado existentes actualmente en España, definiendo criterios comunes respecto de las variables de resultado, los índices de control de calidad, el almacenamiento de muestras y la incorporación de nuevas patologías al cribado.
- Con vistas a facilitar un seguimiento activo y periódico de los pacientes con diagnóstico confirmado de ECM, se considera conveniente la implantación de un registro de casos que, con fines asistenciales, docentes e investigadores, aglutine toda la información respecto de la incidencia, evolución, supervivencia y otros aspectos relacionados con el cribado de enfermedades metabólicas en el periodo neonatal.



## Clinical effectiveness of newborn screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry. Systematic review

**Introduction:** inborn errors of metabolism (IEM) are biochemical disorders that, unless diagnosed or treated, may lead to serious clinical consequences and even death. Although their incidence is low, their collective importance is high, occupying an important place in pediatric practice. The introduction of tandem mass spectrometry (MS/MS) into neonatal screening enables multiple disorders to be detected in a single determination using a small blood sample. Nevertheless, in many cases, there is still limited evidence of the benefit of early detection and treatment.

**Objectives:** to analyze the state of current knowledge concerning the efficacy/effectiveness of neonatal screening of hereditary metabolic diseases, using tandem mass spectrometry; and to compare the neonatal screening services offered in Spain's various Autonomous Regions (ARs).

**Methods:** systematic review of literature, covering the main biomedical databases (*Medline*, *Embase*, *Cochrane Library Plus*, *NHS Centre for Reviews and Dissemination*, *Health Technology Assessment (HTA)*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, among others). An initial bibliographic search led to retrieval of six systematic reviews: of these, the 2004 *NHS R&D Health Technology Assessment Programme* was the one best suited to our objectives, and was updated accordingly. In the second search, papers were selected using inclusion and exclusion criteria based on study design, patient characteristics, and outcome variables analyzed.

**Results and Discussion:** the second search retrieved 305 studies, 38 of which were selected for perusal of full text, with nine being finally included. Many of the studies available displayed a lack of quality, and heterogeneity was observable in outcome variables and study populations. MS/MS sensitivity, specificity and PPV values varied depending on the (IEM) (sensitivity 91.7%-100%; specificity 99.3%-99.9%; and PPV 2.0%-53%). In general, while the introduction of screening for phenylketonuria and medium chain acyl coenzyme A dehydrogenase (MCAD) deficiency yielded benefits in terms of morbidity-mortality, the evidence was not altogether clear in the case of glutaric aciduria type I and tyrosinemia type I. Current knowledge does not support the inclusion of the remaining IEM in neonatal screening programs.



In Spain, there are 21 laboratories serving the neonatal screening programs in place in the respective ARs. All Autonomous Regions undertake screening for congenital hypothyroidism and hyperphenylalaninemias, seven for cystic fibrosis, five for congenital adrenal hyperplasia, four for other amino acid disorders, three screen for sickle-cell anemia and other hemoglobinopathies, and one has implemented early detection of galactosemia, biotinidase deficiency, using MS/MS technology to screen for amino acid, organic acid and fatty acid oxidation disorders.

### Conclusions and recommendations:

- The quality and heterogeneity of existing studies on MS/MS-based detection of inborn errors of metabolism render comparison difficult and prevent definitive and categorical conclusions being reached on the different aspects assessed.
- Taking the above into account, it can be concluded that MS/MS has a potential for the simultaneous detection of a wide range of inborn errors of metabolism, and that it is both a rapid and a highly sensitive and specific technology for detection of MCAD deficiency and phenylketonuria, with these being the best candidates for inclusion in a MS/MS-expanded screening program. Doubts exist as to glutaric aciduria type I and tyrosinemia type I, and there is no evidence that would support the inclusion of the remaining inborn errors.
- Aside from technological considerations, however, any decision to include a given disorder in a neonatal screening program must be based on screening's ability to bring about a favorable alteration in prognosis following early disease detection and intervention.
- Additional studies are called for to ascertain the sensitivity and specificity of tandem mass spectrometry in the detection of other IEM, by assessing the long-term effectiveness of diagnostic strategies and conventional treatment, and the potential impact of early diagnosis using MS/MS.
- As a priority, it is necessary to draw a portfolio of services within the context of early detection of inborn errors of metabolism, based on systematic assessment of their effectiveness and social efficiency; and, that different aspects of the screening programs currently existing in Spain must be standardized, by defining common criteria with respect to outcome variables, quality control indices, specimen storage, and incorporation of new disorders into screening.
- It is considered advisable to establish a case registry to enable active and regular follow-up of patients with confirmed diagnosis of inborn errors of metabolism, which, for health-care, teaching and research purposes, would then pool all information on incidence, trends, survival and other aspects linked to neonatal screening of metabolic diseases.