



## EFFECTIVIDAD CLINICA DEL CRIBADO NEONATAL DE ERRORES CONGENITOS DEL METABOLISMO MEDIANTE ESPECTROMETRIA DE MASAS EN TANDEM. PARTE IV: ACIDURIA 3-HIDROXI-3-METILGLUTARICA (HMG) Y DEFICIENCIA DE B-CETOTIOLASA (BKT)

### Texto completo

**Introducción:** Los programas de cribado neonatal tienen como objetivo la identificación presintomática y el tratamiento precoz de trastornos congénitos tratables, para reducir la morbimortalidad y las posibles discapacidades asociadas a esas enfermedades. Estos programas deben garantizar el acceso equitativo y universal de todos los recién nacidos de la población diana, con la correcta información a los padres para la ayuda a la toma de decisiones. La introducción de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) ha supuesto un cambio radical en los programas de cribado neonatal de enfermedades hereditarias del metabolismo ya que, con un único procedimiento analítico, se puede detectar un elevado número de marcadores relacionados con enfermedades metabólicas hereditarias, en comparación con los métodos convencionales. No obstante, no se debe iniciar el cribado neonatal de una enfermedad si las ventajas de la detección precoz para el neonato no están claramente definidas y sin que haya garantías de un adecuado diagnóstico, seguimiento y tratamiento para todos los niños detectados por parte del sistema sanitario asistencial.

**Objetivos:** Evaluar la efectividad clínica del cribado neonatal de las siguientes metabolopatías: aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG) y deficiencia de  $\beta$ -cetotiolasa (BKT).

**Métodos:** Revisión sistemática de la literatura en las principales bases de datos biomédicas (*Medline, Embase, Cochrane Library Plus, HTA, DARE, NHSEED e ISI Web of Science*, entre otras). Se emplearon dos estrategias de búsqueda, una centrada en la epidemiología, historia natural, morbilidad, mortalidad, diagnóstico y tratamiento sin limitación temporal, y la otra centrada en el cribado de cada enfermedad. Para recuperar todas aquellas revisiones sistemáticas e informes de evaluación existentes sobre programas de cribado de errores congénitos del metabolismo, se realizó una actualización de las búsquedas bibliográficas de los informes previos de *avalia-t* hasta febrero de 2015. Tras la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes, se realizó una selección de estudios mediante una serie de criterios de inclusión/exclusión. Posteriormente se realizó también una revisión manual de la bibliografía referida en los mismos.

**Resultados y discusión:** Los errores congénitos del metabolismo son patologías de gran complejidad etiológica, diagnóstica y pronóstica, generalmente de carácter crónico y progresivo y que frecuentemente presentan una elevada morbimortalidad y un alto grado de discapacidad. La prueba de cribado de estas dos enfermedades consiste en la obtención y análisis de una muestra de sangre del talón (y en ocasiones también de orina). La obtención de la muestra es segura y sencilla, mientras que el proceso analítico es complejo y conlleva una previa puesta a punto de la metodología y el establecimiento de un protocolo de cribado: marcadores primarios y secundarios que se van a utilizar, puntos de corte específicos para cada población y laboratorio, entre otros. El protocolo de cribado condicionará la sensibilidad y especificidad de la prueba.

**Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG):** es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva causada por un déficit completo o parcial del enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa (HMG-CoA liasa), implicada en la cetogénesis y en la última etapa del metabolismo de la leucina. La incidencia/prevalencia real es desconocida y en base a los datos de los programas de cribado incluidos en esta revisión se estima que la tasa de detección es menor de un caso por cada 599 000 recién nacidos (RN). La presentación clínica es muy variable y la correlación genotipo-fenotipo es difícil de



establecer. De forma general se han descrito dos fenotipos: la *forma neonatal* que representa aproximadamente el 30% de los casos y se caracteriza por un inicio precoz, generalmente en la primera semana de vida. Cursa con hipoglucemia hipocetósica grave, hiperamonemia, hepatomegalia, vómitos, diarrea, deshidratación, letargia, hipotonía y taquipnea. Sin tratamiento, aproximadamente el 20% de los casos no sobrevive a la primera crisis, que progresa rápidamente al coma y/o la muerte. La *forma tardía* es más frecuente, debutando los pacientes entre el 3 y 11 mes de vida. Se manifiesta como una descompensación metabólica desencadenada por una hipoglucemia que en ocasiones se confunde con el síndrome de Reye. Las crisis metabólicas repetidas pueden ocasionar complicaciones neurológicas graves y permanentes produciendo retraso mental, problemas de aprendizaje o epilepsia. En general, entre episodios los niños están saludables. Las situaciones metabólicas que requieren mayor degradación de proteínas y/o la activación de la cetogénesis, como la transición fetal-neonatal, el ayuno, las infecciones o el incremento de las necesidades de glucosa suelen desencadenar la aparición de los síntomas. El diagnóstico se realiza en base a la clínica y la bioquímica mediante el análisis del perfil de acilcarnitinas (C5OH y/o C6DC) con MS/MS en plasma o sangre seca. En orina, el estudio de los ácidos orgánicos mediante CG/MS muestra un perfil característico y ausencia de cetonas. El incremento de C5OH, se utiliza como marcador principal o secundario en la determinación de diferentes metabolopatías (3-MCC, BKT o HLCS). Éstas no pueden ser diferenciadas de la HMG únicamente mediante el perfil de acilcarnitinas lo que representa una limitación del método y hace necesario la realización de pruebas adicionales. Además, el análisis es más sensible si la muestra se recoge durante un periodo de estrés metabólico, ya que suele fracasar en la detección de los fenotipos medios si la muestra se recoge en periodo asintomático. Además, el MS/MS no es capaz de diferenciar entre los fenotipos graves y leves de la enfermedad, por lo que parece probable que parte de los pacientes con esta enfermedad presenten un riesgo bajo o incluso no desarrollen clínica. Para la confirmación diagnóstica se realiza la determinación de ácidos orgánicos en orina, cuantificación plasmática de acilcarnitinas, estudio de la actividad enzimática y análisis de mutaciones. El tratamiento es común a otras acidemias orgánicas y tiene dos enfoques principales: la eliminación del metabolito tóxico y la disminución de su producción. El tratamiento de las crisis agudas se basa en la sintomatología mediante la administración de glucosa para controlar la hipoglucemia y bicarbonato para corregir la acidosis. El tratamiento preventivo consiste en evitar el ayuno, mediante una ingesta frecuente de alimentos; el control dietético mediante una dieta fraccionada con restricción de leucina, grasas y proteínas; y en algunos casos, la administración de suplementos de L-carnitina. Con tratamiento, el pronóstico es favorable en muchos pacientes, con desarrollo y crecimiento normales, pero la respuesta al tratamiento es variable y no es posible asegurar que de forma preventiva el inicio del mismo en fase de latencia impida la aparición de síntomas de por vida. En base a los datos de los programas de cribado incluidos en esta revisión, la sensibilidad de la prueba fue del 100% ya que no se registró ningún FN y la especificidad muy próxima al 100%. Para el conjunto de estudios incluidos, el porcentaje de FP fue del 0,013% y el VPP fue del 0,86%, es decir, que con una probabilidad inferior al 1% un resultado positivo indicaría enfermedad. Se observaron algunas elevaciones transitorias de C5OH que se resolvieron de forma espontánea, secundarias a deficiencias maternas de 3-MCC y debidas a la transferencia de metabolitos a través de la placenta. Las sospechas de enfermedad por elevación persistente de C5OH fueron una causa importante de FP y de rellamadas. La escasez e inconsistencia de los datos no permite realizar una estimación del número de RN potencialmente beneficiados por el cribado. Se desconoce si algún RN debutó antes de la obtención de los resultados de la prueba de cribado o cuántos hubiesen desarrollado clínica si el cribado no se hubiese realizado y cuántos realmente hubiesen precisado tratamiento.

**Deficiencia de  $\beta$ -cetotiolasa (BKT):** es una enfermedad de herencia autosómica recesiva que afecta al metabolismo de los cuerpos cetónicos y al de la isoleucina. Esta deficiencia produce la acumulación de



ácidos orgánicos en sangre y orina hasta llegar a alcanzar niveles tóxicos que afectan a diferentes órganos, especialmente al sistema nervioso. Al tratarse de una enfermedad rara se desconoce su incidencia/prevalencia real, pero se estima que afecta a menos de uno de cada 1 000 000 de recién nacidos vivos; actualmente se han descrito aproximadamente 100 casos a nivel mundial. La clínica es muy variable, oscilando desde un desarrollo normal sin episodios de cetoacidosis a retraso severo y/o muerte después de un primer episodio sin un manejo adecuado de la enfermedad. Los factores precipitantes de las crisis cetoacídicas son situaciones de estrés metabólico como enfermedades infecciosas (gastroenteritis) que cursan con fiebre, periodos de ayuno prolongados o dieta hiperproteica. Clínicamente, presentan episodios intermitentes de acidosis metabólica grave y cetosis, acompañada de vómitos, diarrea, deshidratación, dificultad respiratoria y letargia que puede progresar al coma y/o a la muerte. Sin embargo, no existen síntomas clínicos entre episodios. El debut en periodo neonatal es poco frecuente y la primera infancia es el periodo de mayor riesgo de descompensación, debutando los pacientes hacia los 15 meses. La frecuencia de las crisis suele disminuir con la edad y son menos frecuentes a partir de la adolescencia. El cribado de la enfermedad se basa en el estudio del nivel de C5:1 y C5OH en sangre seca impregnada en papel mediante MS/MS. En orina se muestra un perfil característico de elevación de ácidos orgánicos y elevada presencia de cetonas. Existen considerables variaciones en los perfiles urinarios y plasmáticos de estos pacientes que limitan la utilidad del MS/MS. Algunos casos solo muestran alteraciones durante periodos de estrés metabólico, otros no excretan C5:1 incluso durante una crisis y, entre episodios, la cetonuria generalmente se resuelve. Para la confirmación diagnóstica se realiza la cuantificación de ácidos orgánicos en orina, cuantificación de acilcarnitinas en plasma, estudio de la actividad enzimática y análisis de mutaciones en el gen ACAT1. Para su diagnóstico diferencial es necesario descartar las enfermedades que producen cetoacidosis, especialmente la deficiencia SCOT y la hipoglucemia cetósica por su semejanza clínica y, la 2M3HBD por su semejanza en el perfil de ácidos orgánicos, entre otras. El objetivo del tratamiento es evitar el desarrollo de una cetoacidosis grave, actuando de forma conjunta sobre la dieta, mediante una restricción moderada de proteínas y prevención del ayuno prolongado y mediante la suplementación con L-carnitina. En los episodios agudos es imprescindible eliminar la cetogénesis y corregir la acidosis (administración intravenosa con glucosa y electrolitos). El tratamiento de las crisis agudas es eficaz y la mayoría de los pacientes presentan un buen pronóstico, aunque no es posible asegurar que de forma preventiva impida la aparición de síntomas. En la mayoría de los programas de cribado evaluados la sensibilidad de la prueba obtuvo un valor indeterminado ya que no se detectó ningún caso de enfermedad ni FN. La especificidad y el VPN fueron próximos al 100% y el porcentaje de FP del 0,006%. Las sospechas de enfermedad por elevación de C5OH se confirmaron como deficiencias de 3MCC por lo que se consideraron como una importante causa de FP y de rellamadas. Se observaron 2 FN diagnosticados a los 15 meses de edad, por mostrar niveles indetectables de los marcadores de interés en periodo asintomático. No se produjo ningún cambio en el protocolo de cribado ya que los autores consideraron que los FP aumentarían a valores inaceptables. Tampoco consideraron que el diagnóstico tardío afectase gravemente a los pacientes ya que presentaron un desarrollo y situación escolar normal.

### Conclusiones:

- La evidencia sobre la efectividad de los programas de cribado de las deficiencias de HMG y BKT es de baja calidad, y se basa en estudios de carácter observacional, sin grupo control, fundamentalmente series de casos.
- La acidemia 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG) dispone de un periodo de latencia suficiente para que sea factible la realización del proceso de cribado completo. Sin embargo, no se conoce con exactitud la historia natural de la enfermedad, ya que no existe una clara relación genotipo-fenotipo por lo que es



muy complejo predecir qué individuos realmente desarrollaran la enfermedad. Tampoco existe evidencia suficiente que permita demostrar la efectividad del cribado en cuanto a la reducción de la mortalidad o la morbilidad, ni que sea más beneficioso la administración del tratamiento en fase de latencia que en periodo asintomático.

- El déficit de beta-cetotilasa (BKT) también dispone de un periodo de latencia adecuado ya que el debut en periodo neonatal es poco frecuente, sin embargo, no cumple algunos de los principales requisitos de implantación: enfermedad grave o importante problema de salud (incidencia/prevalencia <1:1 000 000 RN) o claro conocimiento de la historia natural de la enfermedad. Además, la evidencia sobre la utilidad de la prueba de cribado es insuficiente y presenta algunas limitaciones.
- Por último, es necesario que todos los programas de cribado, nacional y autonómicos, cumplan los objetivos, requisitos de calidad y sistema de información elaborados por el Grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública para el desarrollo del Sistema de Información sobre Cribado Neonatal, que permita realizar un correcto seguimiento y evaluación de los resultados.

