

Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante MS/MS. Actualización y análisis del estudio piloto.

- Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
- Acidemia isovalérica
- Homocistinuria

[Enlace al texto completo](#)

Introducción: la inclusión de una enfermedad en un programa de cribado debe realizarse de manera racional y eficiente. Los programas de cribado deben disponer de suficiente evidencia científica sobre los beneficios en salud y de estudios de coste-efectividad. En febrero de 2012, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) creó un Grupo de trabajo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios para los programas de cribado neonatal. Entre las enfermedades seleccionadas para el estudio de su inclusión en cartera se recogían la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (*maple syrup urine disease*, MSUD), la acidemia isovalérica (*isovaleric acidemia*, IVA) y la homocistinuria (*homocystinuria*, HCY (CBS)). La evaluación de la efectividad clínica de estas tres metabolopatías indicaron cierto grado de incertidumbre en el cumplimiento de algunos de los requisitos de implantación recogidos en el “Documento Marco sobre Cribado Poblacional”, sin embargo, el estudio de coste-efectividad indicó que la incorporación al programa de todas ellas sería coste-efectivo. En base a ello, el Grupo de expertos propuso la puesta en marcha de un estudio piloto, de dos años de duración, en el que participasen las CC.AA. que ya tenían implantado el cribado de estas metabolopatías no incluidas en la cartera común básica de servicios del SNS.

Objetivo: actualización de efectividad clínica del cribado neonatal mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) de la MSUD, IVA y HCY (CBS) y análisis de los datos recogidos en el estudio piloto facilitados por la Unidad de Programas de Cribado de la Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

Métodos: revisión sistemática de la literatura en las principales bases de datos biomédicas: Medline, Embase, Cochrane Library, HTA, DARE, INAHTA, entre otras. Se utilizó como punto de partida un informe de evaluación realizado en 2012 por Avalia-t, y se procedió a la actualización de las diferentes estrategias de búsqueda, teniendo en cuenta el límite temporal utilizado (2012-

actualidad) y realizando actualizaciones periódicas. Para recuperar toda la información relevante, el proceso se completó con la revisión manual de la bibliografía de los artículos incluidos, así como una búsqueda general en internet en páginas oficiales de programas de cribado, organizaciones y/o sociedades científicas. La lectura de los títulos y resúmenes de los artículos resultantes de la búsqueda fue realizada por dos investigadoras de manera independiente y ciega conforme a unos criterios de selección previamente establecidos y resolviendo por consenso cualquier discrepancia. La información procedente del estudio piloto fue proporcionada por la Unidad de Programas de Cribado dependiente de la Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social a partir de los datos facilitados por las CCAA participantes al Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal (SICN), que incluyó información referente al rendimiento de la prueba y algoritmos de cribado.

Resultados y discusión: la búsqueda sistemática recuperó 728 referencias bibliográficas, de las que finalmente se incluyeron 8, todas de carácter observacional y descriptivo y referentes a programas de cribado. A través de la búsqueda general en internet, se localizaron 7 programas de cribado gubernamentales mayoritariamente europeos, de los que fueron incluidos 4, haciendo un total de 12 estudios y programas comprendidos en este trabajo. La calidad de los estudios se evaluó según la herramienta QUADAS-2 para estudios de validez diagnóstica, obteniendo en general un bajo riesgo de sesgo y una elevada aplicabilidad. En el contexto del estudio piloto, para estimar la tasa de detección de la enfermedad se han tenido en cuenta los intervalos de tiempo más amplio notificados por las CC.

AA. mientras que, para la estimación del rendimiento de la prueba se han considerado los datos correspondientes al intervalo temporal de realización del estudio piloto (2016 - 2017).

Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD): es una enfermedad genética que se transmite de forma autosómica recesiva y afecta al metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA). Se caracteriza por un defecto en la actividad del complejo multienzimático BCKDC que cataliza la degradación de los BCAA que incluye la leucina (Leu), isoleucina (Ile) y valina (Val). En consecuencia, los BCAA (Leu, Ile y Val) y sus metabolitos intermedios se acumulan en sangre, orina y tejidos provocando daños principalmente neurológicos. Se conocen 5 fenotipos: clásica o neonatal grave, intermedia, intermitente, tiamina-sensible y dihidroprolil deshidrogenasa deficiente. La forma neonatal clásica es la más frecuente y grave. El periodo de latencia es corto y los recién nacidos (RN) pueden debutar en los primeros días de vida (encefalopatía, vómitos, letargia) que, sin tratamiento evolucionan al coma y la muerte. El cribado de la enfermedad se

realiza con espectrometría de masas en tándem (MS/MS), mediante el análisis del perfil de BCAA que incluye Leu, Ile y Val en la muestra de sangre impregnada en papel. La Leu, Ile, aloisoleucina (Allo-Ile) e hidroxiprolina (OHPro) presentan la misma relación masa/carga y la tecnología actual de MS/MS no es capaz de diferenciarlas, por lo que el resultado que presenta es la suma de todas ellas (Xleu). Para mejorar la diferenciación diagnóstica se recomienda examinar diferentes ratios basados en Xleu y la introducción de una prueba de segundo nivel que consiste en la determinación de la presencia plasmática de Alo-Ile que es patognómica de la enfermedad.

Para el conjunto de programas de cribado evaluados en esta revisión, se detectaron por MS/MS 82 casos de MSUD. En lo que se refiere a España, entre 2012 y 2017 se detectaron 3 RN asintomáticos al diagnóstico (dos de ellos con fenotipo clásico) y 2 que debutaron antes del cribado (ambos con fenotipo clásico). La sensibilidad de la prueba obtuvo un valor próximo al 100 % en dos programas y en tres, osciló entre el 66 % y el 90 % debido a la obtención de falsos negativos y a las diferencias en los algoritmos y protocolos de cribado. Solo dos programas informaron sobre la especificidad de la prueba que próxima al 100 %. Estos resultados proceden de un reducido número de estudios que representan el 34 % del total de RN incluidos en esta revisión. El porcentaje de solicitud de segunda muestra (rellamada) por resultado dudoso o positivo específico para la MSUD fue del 0.025 %, y en el contexto del estudio piloto representó el 0.071 %, cumpliendo globalmente con el objetivo de calidad establecido (nivel óptimo ≤ 1 %; nivel aceptable ≤ 2 %). Para el conjunto de estudios y programas incluidos, el porcentaje de falsos positivos (FP) en cualquiera de las etapas de cribado (FP1 + FP2) fue del 0.010 %. En el marco del estudio piloto, el porcentaje de FP fue del 0.079 % en su mayoría sobre primera muestra (FP1) y los FP del proceso de confirmación (FP2) representaron el 0.002 %. Como fuentes potenciales de FP se indican los incrementos de OHPro debidos a una hidroxiprolinemia benigna o las elevaciones de Leu procedentes de neonatos cetóticos, afectados por galactosemia y otras enfermedades hepáticas. Para reducir la tasa de FP se recomienda la cuantificación de ratios basadas en Xleu y la determinación de Aile como prueba de segundo nivel. El VPP fue muy bajo (próximo al 7 %) y heterogéneo entre los estudios (dato procedente del estudio piloto y de 4 programas). En base a la definición del SICN, el VPP de la prueba obtenido en el contexto del estudio piloto fue inferior al 1 %. Con respecto a los falsos negativos, para el conjunto de programas incluidos se registraron 4 FN, de los cuales uno podría haberse evitado reduciendo el umbral de corte para Xleu (del resto no se dispone de información). En el estudio piloto, el 60 % (3/5¹) de los casos detectados por cribado fueron asintomáticos al

¹ Se han incluido en el análisis los 5 RN detectados en el período de realización del estudio piloto 2016 - 2017.

diagnóstico (2 presentaron fenotipo clásico) y el 40 % (2/5) debutó antes de la obtención de los resultados de la prueba (ambos con fenotipo clásico). El tratamiento se inició entre los 8 y 19 días de vida, y permitió un desarrollo normal y buen estado de salud en todos los RN. En términos de morbilidad, existe evidencia directa de calidad baja-moderada, que parece indicar que con el cribado se reduce el daño neurológico, especialmente el desarrollo intelectual y se previene la aparición de las crisis de encefalopatía. No se ha encontrado evidencia directa de que el cribado de MSUD reduzca la mortalidad.

Acidemia isovalérica (IVA): se caracteriza por un defecto en el catabolismo de la Leu que provoca que cuando se ingieren alimentos que contienen Leu, se produzca la acumulación en el organismo de diferentes compuestos y derivados que originan daños en el cerebro y sistema nervioso. La presentación clínica es variable, de forma aguda a crónica intermitente, pudiendo debutar en cualquier momento entre la primera semana de vida y la infancia. La forma aguda neonatal o clásica es la más frecuente, en la que los RN debutan en la primera semana de vida con cetoacidosis y encefalopatía que puede evolucionar hacia el coma y la muerte. También se conoce un fenotipo medio o benigno, en el que permanecen asintomáticos sin tratamiento. Para el cribado de la enfermedad se utiliza la isovaleril/2-metilbutiril carnitina (C5) como biomarcador primario, siendo habitual utilizar diferentes cocientes basados en C5 como biomarcadores secundarios (C5/C0, C5/C2, C5/C3, C5/C4, C5/C8). Una limitación de la tecnología MS/MS es que no permite diferenciar los isómeros isovalerilcarnitina, 2-metilbutirilcarnitina (marcador de la acidurias 2-metilbutírica, 2MBCD), pivaloilcarnitina o valerilcarnitina, por lo que es necesario realizar un diagnóstico diferencial, especialmente de la 2MBCD, de la presencia de pivoilcarnitina, de la acidemia glutárica tipo II o de la encefalopatía etilmalónica. Para mejorar el rendimiento de la prueba se han desarrollado pruebas de segundo nivel, como el análisis de ácidos orgánicos en orina (3,4-OH-isovalérico, isovalerilglicina (IVG) o 2-metilbutirilglicina) o la diferenciación plasmática de los isómeros de C5.

Para el conjunto de programas de cribado evaluados se detectaron por MS/MS 81 casos de IVA, de los que se especifica que 9 fueron asintomáticos al diagnóstico y no se registró ningún fallecimiento. En lo que se refiere a España, en los últimos 7 años (2012 - 2018) se identificaron 6 casos todos asintomáticos al diagnóstico. La sensibilidad de la prueba obtuvo valores próximos al 100 % ya que ninguno registró FN, siendo la especificidad también elevada y próxima al 100 % (dato procedente del 34.4 % de la población total de RN cribados). El porcentaje global de rellamada fue del 0.023 %, y en el contexto del estudio piloto representó el 0.12 %, cumpliendo

con el objetivo de calidad establecido. Para el conjunto de estudios y programas incluidos, el porcentaje de FP en cualquiera de las etapas de cribado fue del 0.018 % existiendo gran variabilidad entre los estudios (0.0008 % - 2.4 %). En el contexto del estudio piloto alcanzó el 0.120 %, de los cuales el 96 % fueron sobre primera muestra (FP1). Las diferencias observadas en los algoritmos y protocolos de cribado podrían justificar estas diferencias, sin embargo, los estudios mostraron resultados contradictorios. Entre las fuentes potenciales de FP se indican la exposición a cremas para el cuidado del pezón o antibióticos que contengan ácido píválico. Para reducir los FP se recomienda realizar el análisis de ácidos orgánicos en orina, especialmente de la IVG por ser patognómica. En base a los datos disponibles y para el conjunto de estudios, el VPP fue del 5.6 % al incluir en la estimación los fenotipos neonatales clásicos (22) y variantes (10), y si solo se considera el fenotipo neonatal, el VPP se reduciría al 4 % o 1.5 %. En el estudio piloto el VPP no superó el 1 %. Existe incertidumbre sobre el beneficio del cribado obtenido. No existe evidencia que demuestre que el cribado mejore el pronóstico o resultados clínicos en términos de función cognitiva, intelectual o grado de desarrollo, ni que reduzca la mortalidad temprana de las formas neonatales graves. Por otra parte, se sospecha de la existencia de un sobrediagnóstico ya que el espectro fenotípico detectado por cribado incluye mayor número de casos benignos.

Homocistinuria clásica [HCY (CBS)]: es la forma más frecuente de las homocistinurias y se debe a la deficiencia de cistationina β -sintasa (C β S). Es una enfermedad multisistémica que afecta principalmente al sistema ocular, esquelético, nervioso central y vascular. Existen dos fenotipos de la enfermedad en función de la respuesta a la piridoxina (vitamina B6), la no sensible o resistente (forma más grave) y la sensible o dependiente (forma leve). La enfermedad dispone de un amplio periodo de latencia, y la clínica se hace evidente a partir del primer año de vida con luxación del cristalino, miopía, osteoporosis, extremidades largas, alteraciones en el sistema vascular (tromboembolismos) y afectación del sistema nervioso central (discapacidad intelectual). La heterogeneidad en el espectro clínico (grave - asintomático), edad de presentación (infancia - adolescencia) y progresión de la enfermedad, hace que el diagnóstico se realice de forma tardía cuando el daño es irreversible. El cribado se lleva a cabo con MS/MS mediante la cuantificación de la concentración de Met. Sin embargo, la sensibilidad de la Met como biomarcador primario es limitada y muy variable, dependiendo del umbral de corte, por lo que para mejorar el rendimiento de la prueba se recomienda utilizar la ratio Met/Phe como biomarcador secundario y el análisis de la concentración de homocisteína total (tHcy) como biomarcador de segundo nivel y el cálculo de la ratio Met/tHcy. En los pacientes sensibles a B6, el nivel de Met en el momento del cribado no

suele estar lo suficientemente elevado, y a pesar de reducir el umbral de corte, con la metodología actual, no es frecuente detectar este fenotipo, por lo que los pacientes no sensibles o resistentes a B6 serían los que más se beneficiarían en un programa de cribado.

En el total de programas, se detectaron 17 casos de HCY (CBS) por MS/MS, de los cuales se conoce el fenotipo del 41 % (7/17), que fue en todos ellos no sensible o resistente a B6. En lo que se refiere a España, en los últimos 7 años, se detectaron 7 casos de HCY (CBS) desconociéndose el fenotipo y el estado clínico de los RN en el momento del diagnóstico. El porcentaje específico de rellamada fue del 0.097 % (dato procedente del estudio piloto). La tasa de FP detectados en cualquiera de las etapas fue del 0.0184 % con grandes variaciones, lo que aumenta la imprecisión del VPP de la prueba que fue próximo al 2 %. En el estudio piloto, el porcentaje de FP fue del 0.095 %, siendo el 94 % sobre primera muestra. Entre las fuentes potenciales de FP se incluye la enfermedad hepática producida por galactosemia o tirosinemia I, la nutrición parenteral, la prematuridad al nacer o la deficiencia MAT. Además, se pueden observar elevaciones de tHcy en la deficiencia MTHFR, en los defectos del metabolismo de la cobalamina y en la deficiencia materna de vitamina B12. El diagnóstico y tratamiento precoz en fase asintomática previene la morbilidad asociada, especialmente las secuelas oculares y vasculares, pero no revierte los daños ya causados. La evidencia no demuestra que el cribado proporcione un beneficio en términos de reducción de la mortalidad.

Conclusiones:

- La evidencia sobre la efectividad de los programas de cribado neonatal de la MSUD, IVA y HCY (CBS) evaluados en esta revisión es de calidad moderada-baja y se basa en estudios de carácter observacional y en ocasiones de programas piloto.
- En el cribado de la MSUD existe cierta variabilidad en los biomarcadores utilizados (primarios y secundarios), umbrales de corte y determinación de Aile como prueba de segundo nivel, que impacta de forma importante en el rendimiento de la prueba. El porcentaje total de FP parece aceptable, pero reduce el VPP al 7 % y a menos del 1 % en el programa piloto estatal. Con respecto al cumplimiento de los requisitos para la implantación en un programa de cribado, la MSUD no dispone de un periodo de latencia suficientemente largo en más del 80 % de los casos detectados, como para que el programa alcance el beneficio esperado. El rendimiento de la prueba es escaso, la sensibilidad muy variable y dependiente del protocolo utilizado, el VPP muy reducido, no

conociéndose con exactitud los FN. Tampoco se ha encontrado evidencia directa sobre el impacto de cribado en la mortalidad.

- La heterogeneidad existente en los algoritmos de cribado de la acidemia isovalérica, especialmente en la utilización de biomarcadores secundarios y pruebas de segundo nivel, limita el rendimiento de la prueba. El porcentaje FP es aceptable pero muy heterogéneo entre los estudios, lo que aumenta la imprecisión en el VPP que además, está influido por el fenotipo que se considere en su cálculo, oscilando entre el 5.6 % (clásicas y variantes) y el 4 % - 1.5 % (clásicas). La IVA no cumpliría con algunos de los requisitos de implantación, como la existencia de un periodo de latencia suficiente o un claro beneficio en la mejora del pronóstico o en la reducción de la mortalidad temprana. Por otra parte, con el cribado se sospecha de un posible sobrediagnóstico de las formas leves de la enfermedad y existen incertidumbres sobre el rendimiento de la prueba.
- En el cribado de la HCY (CBS) existe gran heterogeneidad en los algoritmos de cribado, especialmente en la utilización de biomarcadores secundarios (Met/Phe) y análisis de tHcy como de segundo nivel. La sensibilidad de la Met como biomarcador primario es limitada y muy variable dependiendo del umbral de corte. Una limitación del método es la dificultad de detectar el fenotipo sensible a B6. La HCY (CBS) dispone de un periodo de latencia suficiente y de un tratamiento que, administrado de forma precoz en fase de latencia, reduce el riesgo de complicaciones tromboembólicas, oculares e intelectuales. Sin embargo, el rendimiento de la prueba es bajo y no muestra beneficios en términos de reducción de la mortalidad.
- Es necesario consensuar un algoritmo y protocolo de cribado adecuado y específico para cada enfermedad, que maximice el rendimiento de la prueba y mejore la comparabilidad de los resultados, así como homogeneizar el registro del estado de salud de los casos identificados en el momento del diagnóstico y el fenotipo de la enfermedad. Es recomendable establecer indicadores sobre resultados en salud, y definir niveles óptimos y aceptables de algunos indicadores de proceso, como el porcentaje FP o la edad de inicio del tratamiento. Toda esta información servirá de ayuda para la medición de la consecución de los objetivos de calidad establecidos y la toma de decisiones.