

# Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante MS/MS. Actualización: Deficiencia primaria de carnitina y deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga

**Resumen de:** García G, Vázquez Castelo AM, Candal Pedreira C, Cantero Muñoz P, Varela Lema L, Casal Acción B. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante MS/MS. Actualización: Deficiencia Primaria de Carnitina y Deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga. Madrid: Ministerio de Sanidad. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS, Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico; Avalia-t; 2024.

**Disponible en:** [https://acis.sergas.es/cartafol/Avalia-t23103cribado\\_ECM\\_actualizacion\\_D](https://acis.sergas.es/cartafol/Avalia-t23103cribado_ECM_actualizacion_D)

## INTRODUCCIÓN

Los programas de cribado neonatal tienen por objetivo la identificación y tratamiento precoz de enfermedades congénitas tratables, para reducir la morbimortalidad y las posibles complicaciones y/o discapacidades asociadas. Los programas deben garantizar el acceso a todos los recién nacidos (RN). El Sistema Nacional de Salud (SNS) cuenta con un programa nacional de cribado neonatal en el que se incluyen diversas patologías. No obstante, para la inclusión de una nueva enfermedad se debe valorar el grado de cumplimiento de los criterios esenciales establecidos en el "Documento Marco sobre Cribado Poblacional". La evaluación previa realizada en 2015 de la deficiencia primaria de carnitina (CUD) y la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD), mostraron ciertas incertidumbres en el cumplimiento de algunos criterios por lo que no fueron incluidas en el programa. Sin embargo, habiendo pasado 10 años, surge la necesidad de analizar la nueva evidencia disponible en relación a la efectividad clínica de estos cribados en cuanto a la mejora de la supervivencia y calidad de vida de las personas afectadas por estas enfermedades.

## OBJETIVO

El objetivo principal de este informe es evaluar la efectividad y seguridad del cribado neonatal del Déficit primario de Carnitina (CUD) y de la Deficiencia de acil CoA-Deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD) mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS).

## MÉTODOS

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica en las principales bases de datos biomédicas, actualizando el informe previo, partiendo del límite temporal de 2014 hasta 2023 en las siguientes bases de datos: International HTA database, Embase y Medline (Ovid), Web of Science (Clarivate), Epistemonikos, Cochrane Library, NICE, CADTH y G-I-N.

La búsqueda se realizó de manera escalonada. En primer lugar, se empleó una búsqueda para localizar revisiones sistemáticas e informes de evaluación para proceder a su actualización en caso de cumplir con los criterios de inclusión y calidad establecidos. En segundo lugar, se procedió a la búsqueda de estudios primarios que respondiesen a la pregunta de investigación. Para completar el proceso, se revisaron páginas oficiales y gubernamentales para recabar información de los diferentes programas implementados tanto a nivel nacional como internacional y se revisó manualmente la bibliografía citada en los estudios incluidos.

Dos revisoras seleccionaron los artículos de manera independiente y ciega, siguiendo unos criterios de selección previamente establecidos y utilizando la herramienta Covidence. Las posibles discrepancias fueron resueltas por una tercera revisora.

La extracción de datos se realizó en una tabla de extracción predefinida y diseñada específicamente para cubrir los aspectos relevantes del estudio, utilizando la herramienta Covidence. La información se volcó en tablas de evidencia que se anexaron al informe. La calidad de la evidencia se valoró con la herramienta QUADAS-2 y para clasificar la calidad global de la evidencia (a nivel de desenlace) se utilizó la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). También así, se incluyeron los resultados de los programas de las Comunidades Autónomas (CC. AA) que aportaron los datos del rendimiento de sus respectivos programas.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La búsqueda proporcionó un total de 1064 referencias, de las cuales 373 eran duplicados. Se tuvieron en cuenta 49 publicaciones para su lectura a texto completo. A través de la búsqueda en las páginas web institucionales se identificaron 4 informes gubernamentales adicionales con datos sobre pruebas de cribado; de los cuales 3 proporcionaron información sobre la CUD y cuatro sobre VLCADD. Finalmente, se seleccionaron 28 publicaciones que cumplían los criterios de selección establecidos, de los cuales 22 incluían la CUD y 16 la VLCADD.

La prueba de cribado consiste en la toma de una muestra de sangre seca impregnada en papel para la realización de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS). La toma de muestra es sencilla y segura, mientras que el proceso analítico requiere establecer marcadores y puntos de corte específicos para cada enfermedad. En los programas incluidos, se observó variabilidad en los algoritmos utilizados respecto a la realización o no de una segunda prueba de cribado MS/MS, previa a la prueba confirmatoria. La aceptabilidad de los programas de cribado de enfermedades endocrino-metabólicas (EEM) es muy elevada. En los programas incluidos se reportó siempre una tasa de participación superior al 90%. La toma de muestra sencilla y segura facilita la participación.

**Deficiencia primaria de carnitina (CUD):** es una enfermedad autosómica recesiva que se produce por una mutación en el gen SLC22A5, que codifica al transportador de alta afinidad de la carnitina OCTN2. Como consecuencia, la función del transportador OCTN2 se ve alterada, provoca una reducción en el transporte de la carnitina y hace que la carnitina no ingrese en la célula a través de la membrana celular. Como consecuencia, aumenta la excreción urinaria de carnitina y se reduce su nivel plasmático y concentración intracelular y en último término afecta a la oxidación de los ácidos grasos. El criterio para el diagnóstico consiste identificarse una mutación en el gen SLC22A5 y/o una reducción del transporte de carnitina en los fibroblastos (<20% de la normalidad). Las formas de presentación son tres: forma neonatal/ lactante con presentación metabólica (hepática); forma tardía/infancia con presentación miopática (cardíaca); y presentación en la edad adulta. El espectro de signos y síntomas clínicos es amplio y va a depender de la edad de presentación en relación al fenotipo presente. Aproximadamente la mitad de los casos de identificación clínica se presentan en forma neonatal (entre los 3 meses y los 2 años) que se manifiesta con hepatomegalia e hipoglucemia hipocetosa principalmente y la otra mitad de los casos se asocia a la presentación de la primera infancia. El porcentaje restante se identifica en la edad adulta y suelen ser asintomáticos o presentar síntomas moderados como debilidad y fatiga. Se han identificado a mujeres en el período post parto a través del cribado neonatal a partir de niveles bajos de carnitina en los neonatos, consecuentemente diagnosticadas con CUD. En cuanto al cribado de CUD, la edad de toma de muestra fue un aspecto bastante homogéneo. Todos los programas incluidos en esta revisión y los programas de las CC. AA utilizaron como marcador primario a la carnitina libre (C0), aunque respecto a los puntos de corte se observó gran variabilidad, oscilando entre un valor inferior de 4,0  $\mu\text{mol/L}$  hasta 9,5  $\mu\text{mol/L}$ . Los resultados deben tomarse con precaución, debido a que la mayoría de los programas incluidos en esta revisión no aportaron los datos para evaluar la validez diagnóstica. Solo se realizó una verificación de los resultados negativos en siete programas y, por tanto, solo se pudo calcular la sensibilidad de la prueba en estos programas.

En cinco de estos se obtuvo una sensibilidad mayor al 94% y en los dos restantes la sensibilidad fue del 60% y 80%. Solo fue posible calcular la especificidad de la prueba de cribado en seis de los programas, para los cuales tomó valores del 99,9%. La calidad de la evidencia GRADE fue muy baja debido al elevado riesgo de sesgos y la variabilidad en los resultados de sensibilidad (60%-100%).

Cabe destacar también que más del 85% de las publicaciones que refieren datos para calcular el VPP mostraron un valor inferior al 20% y los VPP oscilaron entre 1,93% y 25,0%. En los programas autonómicos el VPP superó el 20% en 4 de las 5 CC. AA., destacándose un VPP de 10,46% en Madrid. El porcentaje global de falsos positivos (FP) fue de 0,05% en los estudios incluidos. Uno de los aspectos que se destacó como posible factor que influye sobre la elevada identificación de FP fue la transferencia de carnitina al feto en la etapa intrauterina. De esta forma, tras el parto, los niveles de carnitina y de CO del RN están influenciados por los de la madre. Solo 10 de las publicaciones incluidas informaron los casos maternos de CUD; en una de ellas representaron el 33% de los FP. En la Comunidad de Andalucía (programa oriental) los casos maternos representaron el 25% de los FP. En el caso del cribado de los programas de las CC. AA, el objeto del mismo es la identificación de variantes homocigotas. Los programas incluidos presentaron variabilidad en cuanto a cómo considerar a los heterocigotas al realizar el análisis genético, aspecto que es destacado en un reciente informe realizado por el UK National Screening Committee. El tratamiento para la CUD se presenta como un tratamiento seguro, con escasos efectos secundarios, únicamente a altas dosis de L-carnitina. La CUD parece responder favorablemente al tratamiento, evitando los síntomas si se instaura precozmente y remitiendo las posibles manifestaciones clínicas. Hasta en un 90% de los casos pueden mejorar y remiten los síntomas clínicos al iniciar el tratamiento. En algunos estudios se ha visto que los síntomas reaparecen tras abandonar el tratamiento, y también se reportaron fallecimientos a causa de la discontinuación del tratamiento indicado. En el caso de los programas de las CC. AA, los casos identificados fueron todos asintomáticos y con una buena evolución. La evidencia deja incertidumbres al respecto de si la instauración del tratamiento en fase de latencia es más efectiva que en la fase sintomática. En concreto, solo dos de las publicaciones incluidas registraron el número de RN que presentaron síntomas al diagnóstico, representando el 2,1% de los casos. Otra de las publicaciones incluidas reportó tres fallecimientos debido al abandono del tratamiento.

**Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD):** está causada por mutaciones en el gen ACADVL (17p13.1), ubicado en el cromosoma 17. Es de tipo autosómica recesiva. La mutación en este gen afecta la función de la enzima acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCAD). La VLCAD cataliza el paso inicial de la beta-oxidación de ácidos grasos con una longitud de cadena de entre 14 a 20 carbonos. Al ser la primera enzima controla un punto crítico de la cadena respiratoria de electrones y también proporciona una vía que permite la producción de cuerpos cetónicos. Esto produce que, en situaciones de descompensación metabólica, se acumulen los ácidos y sus derivados conjugados con la carnitina (acilcarnitinas) y ácidos dicarboxílicos en sangre y orina. El diagnóstico se confirmará si se identifican en el análisis genético dos variantes patogénicas (“biallelic pathogenic variants”) en los cromosomas del gen ACADVL, no así, si se identifica una sola variante patogénica o ninguna de ellas que sea considerada patogénica. En este punto, no existe un consenso teniendo en cuenta existen estudios donde se consideran a los heterocigotas como portadores no enfermos. Teniendo en cuenta que recientemente el “Clinical Genome Resource” ha propuesto la clasificación de los heterocigotas como variantes benignas, la unificación del criterio diagnóstico es esencial. En el caso del cribado de los programas de las CC. AA, el objeto del mismo es la identificación de variantes homocigotas. La relación entre el genotipo y el fenotipo presenta incertidumbres, ya que, se postula que la actividad de la enzima podría mantenerse de forma residual, asociándose con las formas de presentación más leves. Aun así, la información al respecto es escasa y heterogénea. Se identifican tres fenotipos los cuales se definen según los síntomas y signos así como la edad de inicio: forma neonatal (grave, miopática con fallo multiorgánico), representa cerca del 50% de los casos sintomáticos y es la más severa; forma infantil (moderada, hepática con hipoglucemia hipocetósica) que se observa en más de un 30% de los casos sintomáticos y forma adolescente o adulta (miopática tardía), que suelen mantenerse asintomáticos o presentar síntomas leves reversibles con el tratamiento. Respecto al cribado de VLCADD en las publicaciones incluidas, se utilizó como marcador primario la elevación de C14:1, aunque algunos programas de cribado utilizaron otros marcadores adicionales. La edad de toma de muestra fue bastante homogénea entre los estudios, oscilando entre las 24 h y 72 h de vida. El umbral de corte osciló entre 0,35 y 0,80  $\mu\text{mol/L}$ , considerándose positivos los valores que superaron esos valores.

Es destacable que la mayoría de los programas incluidos en esta revisión no incluyeron todos los datos para evaluar la validez diagnóstica. La calidad de la evidencia valorada según GRADE fue muy baja. La sensibilidad solo se pudo estimar en seis de las 16 publicaciones incluidas, siendo próxima al 100% en todos ellos. Una publicación presentó una sensibilidad entre el 50% y 58%, debido a la identificación de falsos negativos (FN). La variabilidad en la sensibilidad en este programa se debió a la utilización y comparación entre dos marcadores y con dos puntos de corte diferentes. La especificidad, se pudo determinar en siete de las 16 publicaciones incluidas, superando el 99,9% en todas ellas. El VPP varió entre el 8,0% y el 54,5% (dato procedente de 11 publicaciones). El 63% de estas publicaciones presentaron valores favorables de VPP (superiores al 20%); se reportaron tres publicaciones donde el VPP oscila entre el 8 y 9% debido a una elevada identificación de FP (> 100 casos). Los programas de las CC. AA presentaron VPP del 75%, a excepción de la Comunidad de Madrid donde el mismo fue de 7,69% destacándose la identificación de FP. Se identificaron estudios en los que consta que, con la introducción del tratamiento, todos los casos permanecerían asintomáticos. De todas formas, se desconoce cuántos pacientes hubiesen desarrollado clínica si el cribado neonatal no se hubiese realizado e instaurado el tratamiento precozmente. Se han identificado estudios que, pese a la instauración del tratamiento, se presentaron síntomas miopáticos y rabiomólisis. Ninguna de las publicaciones incluidas en esta revisión, reportó la evolución de los casos respecto al tratamiento. En esta revisión, dos estudios aportaron información sobre el estado de salud de los RN en el momento del diagnóstico. Un estudio informó un caso sintomático al diagnóstico que remitió con el tratamiento. El RN presentó síntomas al primer día de vida, mientras que el diagnóstico se confirmó al día 6. El otro estudio solamente informó un caso sintomático al momento del cribado sin realizar más especificaciones. Por otro lado, otro estudio, notificó un 65% de casos que reportaron síntomas durante un seguimiento de un año, donde 3 de ellos fallecen, uno de ellos a los 2 días de vida por muerte súbita. En 5 estudios se informó que no existieron casos sintomáticos, mientras que en 8 estudios no constó información al respecto. Respecto a los programas de las CC. AA, solo se detectó un caso sintomático al diagnóstico, previo a recibir el resultado del cribado. En el mismo programa, refieren 2 casos que evolucionaron a una cardiopatía, pero con un buen control; y un caso de muerte súbita a las 48 h de vida. Para el resto de los casos y en los diferentes programas, la evolución fue normal y buena.

## CONCLUSIONES

- La evidencia sobre la efectividad de los programas de cribado de CUD y VLCADD evaluados en esta revisión es de muy baja calidad según GRADE y presenta riesgo de sesgo según QUADAS-2.
- En la CUD, la evidencia disponible es insuficiente para establecer el balance beneficio-riesgo. No se identifica una clara relación fenotipo-genotipo. Destaca el elevado número de FP, que podrían ser debidos, en parte, a la identificación de casos maternos de CUD. No existe un claro consenso respecto a si la instauración del tratamiento de forma precoz es más efectiva, debido a que se desconoce cuántos casos presentarían síntomas de no ser identificados por el cribado y se desconocen los efectos del tratamiento a largo plazo. Asimismo, la evidencia indirecta parece favorable.
- En la VLCADD, la evidencia disponible es insuficiente para establecer el balance beneficio-riesgo. La actividad de la enzima debe ser un aspecto para tener en cuenta, debido a que se postulan diferencias en los fenotipos de presentación teniendo en cuenta si existe una actividad residual y la relación de la misma con la mutación presente. El objeto del cribado es la forma homocigota y no existe consenso sobre cómo considerar las mutaciones heterocigotas, lo cual influye en la clasificación de los VP y FP. Se identifican dos casos sintomáticos previos al diagnóstico. Tampoco se identifica consenso respecto a los beneficios del tratamiento, teniendo en cuenta la escasa evidencia disponible, así como el reporte de estudios en los cuales se identifican síntomas a pesar de instaurarse el tratamiento.