

Documento divulgativo: Protocolo de cribado neonatal de la deficiencia de biotinidasa

Dibulgaziozko dokumentua: Jaioberriengan biotinidasaren urritasuna bahetzeko protokoloa

Miembros del Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas de la CAPV.

Sortzetiko Gaixotasunak Jaioberriengan Bahetzeko EAEko Aholku Batzordea

Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas de la CAPV:

A. Pérez Legorburu, L. Gil Majuelo, A. Pérez, M.A. Cortajarena, A. Aguirre, I. Martínez, J.A. Muncio, I. Díez López, M. Fraca Padilla, E. Peiro Callizo, A. Pérez, M. Espada Sáez Torre, T. Arteagoitia

INTRODUCCIÓN

El **Programa de Cribado Neonatal** es uno de los programas preventivo-asistenciales esenciales de Salud Pública. El objetivo principal es la prevención de discapacidades asociadas a **enfermedades congénitas** mediante su identificación precoz y la intervención sanitaria correspondiente para evitar el daño neurológico y reducir la morbi-mortalidad y las posibles discapacidades asociadas a dichas enfermedades.

El **Departamento de Sanidad** aplica, con **carácter universal**, desde el año 1982 en los hospitales públicos y clínicas privadas este programa a los casi 16.000 bebés que nacen en Euskadi cada año. Se basa en la extracción de una muestra de sangre a las 48 horas de vida (*la prueba del talón*) y el análisis posterior en el Laboratorio de Salud Pública para el cribado de 10 enfermedades: el hipotiroidismo congénito con una incidencia de 1 caso por cada 3.733 nacimientos en la CAPV (1/3.733), la fenilcetonuria (1/16.000), la deficiencia de acil-CoA-deshidrogenada de cadena media, introducida en el 2007 en el Programa, (1/20.757), la fibrosis quística introducida en el Programa en el 2010 con una incidencia de 1/8.275, la enfermedad de células falciformes introducida en el Programa en mayo de 2011 (1/4.154), homocistinuria (1/37.454), acidemia isovalérica (1/24.969), acidemia glutárica tipo I (1/74.909), LCHAD y enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce introducidas en el año 2014 en el Programa.

El **Consejo Asesor de Cribado Neonatal**, en su reunión de 2 de abril de 2019, ha aprobado para su inclusión la deficiencia de biotinidasa en el Programa de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas de la CAPV, estableciéndose un cronograma de actividades dirigidas a poder elaborar un Programa de Cribado Neonatal de la Deficiencia de Biotinidasa, así como a garantizar el correcto seguimiento de los que presenten la enfermedad, incluyendo las Unidades Clínicas de Osakidetza.

La Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del

Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización, concreta y actualiza la cartera común básica de servicios asistenciales del Sistema Nacional de Salud (SNS) entre otros temas en lo relativo al cribado de estas enfermedades y establece que las enfermedades que forman parte del programa poblacional de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas de la cartera común básica de servicios asistenciales del SNS son: hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, fibrosis quística, deficiencia de acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena media (MCADD), deficiencia de 3-hidroxi-acil-coenzima A-deshidrogenasa gde cadena larga (LCHADD), acidemia glutárica tipo I, anemia falciforme.

Además de estas siete enfermedades, el déficit de biotinidasa también reúne todos los requisitos reglamentariamente establecidos para formar parte del programa de cribado neonatal de la cartera de servicios del SNS^(1,2), se considera coste-efectivo, generando una mejora en la calidad de vida de la población como un ahorro de costes cuando se tienen en cuenta los beneficios de la detección precoz de la enfermedad a largo plazo.

Se aprobó la propuesta de inclusión en la *Ponencia de Cribados Poblacionales de la Comisión de Salud Pública y se presentó y aprobó en la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS) en diciembre de 2018.*

CONSIDERACIONES GENERALES DEL CRIBADO DE LA DEFICIENCIA DE BIOTINIDASA

La enfermedad

La biotina es una vitamina esencial que pertenece al complejo vitamínico B hidrosoluble y funciona como coenzima para cuatro carboxilasas que son esenciales para el correcto funcionamiento de la glucogénesis, síntesis de ácidos grasos y del catabolismo de diversos aminoácidos de cadena ramificada. La deficiencia de biotinidasa es un error congénito

del metabolismo del reciclaje de la biotina que se transmite con herencia autosómica recesiva⁽³⁾.

Prevalencia

La incidencia de esta enfermedad ha sido estimada en 1:60.000 recién nacidos vivos, en base a un estudio que incluía 14 países y más de 8 millones de niños cribados entre 1984 y 1990. Para el caso del déficit total (también conocido como profundo y definido como <10% de la actividad biotinidasa medida en suero), la incidencia observada fue de 1:112.271, mientras que para el déficit parcial (10-30% de la actividad) fue de 1:129.282⁽⁴⁾.

Mortalidad y morbilidad

Sin tratamiento, la sintomatología clínica de esta condición es variable, pudiendo encontrarse afecciones neurológicas tales como convulsiones, hipotonía, ataxia, atrofia óptica, sordera neurosensorial y retraso del desarrollo psicomotor y mental que en algunos pacientes se presenta con rasgos autistas; también son comunes las afecciones dermatológicas como eccemas, caída del cabello y alopecia; y las afecciones infecciosas y oftalmológicas⁽⁵⁾.

Algunos pacientes solo llegan a presentar algunos de estos síntomas, mientras que otros desarrollan el espectro sintomático completo. Prácticamente la totalidad de afectos del déficit total experimentan síntomas o están en riesgo de presentarlos si no son tratados⁽⁶⁾, aunque existe evidencia de adultos identificados a través de estudios familiares que no habían experimentado ningún síntoma⁽⁷⁾. Los individuos afectos del déficit parcial no tratados pueden presentar cualquiera de los síntomas señalados, aunque suelen ser más leves y ocurren principalmente cuando el paciente se encuentra en situación de estrés metabólico.

Tratamiento

El tratamiento de la DB total consiste en la administración por vía oral de dosis farmacológicas de biotina (entre 10-40 mg/día, aunque la mayoría de pacientes recibe 10 mg al día). Aunque no existe consenso sobre la necesidad de tratamiento continua-

do en pacientes con déficit parcial, la recomendación general y aplicada en España es la administración de una dosis de 5 mg de biotina a la semana, dado que el tratamiento no presenta toxicidad⁽⁵⁾. Además de recibir tratamiento con biotina, los pacientes con DB deben realizar controles periódicos incluyendo exámenes auditivos y oftalmológicos. Varios estudios han mostrado que los niños con DB identificados pre-sintómicamente a través de programas de cribado neonatal y bajo tratamiento no experimentan las manifestaciones clínicas de la DB⁽⁶⁾. Sin embargo, aplicado a pacientes que ya presentan síntomas, el tratamiento puede ser solo parcialmente efectivo, persistiendo en la mayoría de los casos los problemas relacionados con retrasos del desarrollo, la atrofia óptica y la sordera neurosensorial.

Criterios diagnósticos

- La prueba de cribado de la DB consiste en la medida de la actividad biotinidasa en sangre en papel utilizando un ensayo enzimático semicuantitativo. Esta prueba se realiza en el marco de programas de cribado neonatal en múltiples países, incluyendo Estados Unidos, Holanda, Alemania y Suiza. En España el cribado neonatal de la DB ya se realiza en las Comunidades de Galicia y Murcia.
- El seguimiento de los pacientes detectados, se llevará a cabo en la Unidad de Referencia de Enfermedades Metabólicas del Hospital de Cruces siguiendo los protocolos consensuados por la Asociación Española de Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM).

PROCEDIMIENTO DEL CRIBADO NEONATAL DE LA DEFICIENCIA DE BIOTINIDASA

Protocolo acordado en la CAPV y diagnóstico final

Protocolo de cribado neonatal de la deficiencia de biotinidasa en la CAPV

Las muestras de sangre en papel de filtro se obtienen a las 48 horas de vida. La detección de

la actividad de biotinidasa en sangre en papel de filtro no requiere una extracción de sangre adicional. Para realizar el diagnóstico de las muestras se empleará un ensayo fluorimétrico semicuantitativo capaz de medir la actividad de la biotinidasa en unidades enzimáticas (U). $1U = 1 \text{ nmol del producto final que se forma durante un minuto y en un decilitro de sangre (1 nmol/min/dl)}$.

Para aquellas muestras que presenten unos valores superiores a los límites de decisión establecidos, $P 0,5$, se solicitará una segunda muestra y, una vez confirmados los resultados, se comunicarán a los diferentes centros hospitalarios de procedencia por teléfono y por correo electrónico para que procedan a su confirmación diagnóstica. Los resultados de las muestras se vuelcan de manera automática en la aplicación de recién nacidos de la CAPV.

El diagnóstico o no de la enfermedad corresponde a la Unidad de Referencia de Enfermedades Metabólicas ubicada en el Hospital de Cruces.

Laboratorio: estrategia propuesta, aparataje y reactivos, controles externos de calidad

La Unidad de Química Clínica del Laboratorio de Salud Pública es la Unidad Central y la responsable de los análisis del programa de cribado neonatal.

Estrategia propuesta

Determinación de la actividad de la biotinidasa en muestra inicial de bebés recién nacidos con 48 horas de vida. Consideramos positivas las muestras con valores de unidades enzimáticas (U) inferiores al $P 0,5$.

Aparataje

Para la determinación de la actividad de la biotinidasa se mide la fluorescencia mediante un fluorímetro con capacidad para medir la fluorescencia desde la parte superior del pocillo y utilizando la longitud central de excitación de 355 nm y la longitud de onda central de emisión de 460 nm (1420 Victor serie D).

Los reactivos *Neonatal Biotinidase Kit* son específicos y exclusivos para la determi-

nación de la actividad de la biotinidasa en muestras neonatales recogidas sobre papel de filtro y suministrados por *Perkin Elmer Life Sciences*.

Controles externos del Laboratorio de Salud Pública

El laboratorio para garantizar la comparabilidad de resultados entre laboratorios que realizan las mismas determinaciones participa en un Programa Externo de Evaluación de la Calidad: *Infant Screening Performance Evaluation Program. Center for Disease Control (CDC) Atlanta. USA. Evaluación trimestral con cinco niveles de concentración por envío.*

Todas las técnicas de la Unidad de Química Clínica están acreditadas bajo la norma UNE EN ISO 15189 "Laboratorios Clínicos: Requisitos particulares relativos a la calidad y la competencia" por la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC), que realiza auditorías de seguimiento anualmente. Se solicitará la acreditación para la deficiencia de biotinidasa en la próxima auditoría.

Descripción de los procesos y actividades: estrategia, recursos humanos y coordinación

- a. **Extracción de la muestra** de sangre del bebé a ser posible en presencia de la madre y tomando pecho. Se realizará a partir de las 48 horas cumplidas de vida del bebé, antes del alta hospitalaria, para los casos de peso ≥ 1.500 g y de gestación ≥ 33 semanas, en todas las maternidades públicas y privadas. En los demás casos se realiza según los protocolos previamente acordados. La extracción la realiza el personal de enfermería de las maternidades. En caso de transfusión, obtener si es posible una muestra previa.
- b. **Remisión de las muestras a las Secretarías** de las Áreas-Base, donde se introducen los datos de los bebés y sus madres en la aplicación informática. Los datos del bebé, de la madre y posteriormente los resultados de las analíticas realizadas se introducen en una aplicación informática específica. Dicho fichero informático, propiedad del

Departamento de Sanidad (Registro de Recién Nacidos de la CAPV), está oficialmente declarado en el BOPV y garantiza la confidencialidad de los datos contenidos en él y el uso exclusivo de los mismos para los fines del programa. Este proceso se realiza el mismo día en que se extrae la muestra de sangre en los hospitales públicos. En el caso de las maternidades privadas, estas envían las muestras de sangre junto a los datos del bebé y su madre al hospital de referencia, para que los datos sean introducidos allí.

- c. **Remisión de las muestras** desde las Secretarías de las Áreas-Base al Laboratorio Normativo de Salud Pública, a la Unidad de Química Clínica. El personal técnico y administrativo del Laboratorio de Salud Pública realiza un chequeo diario de las muestras recibidas en papel de filtro con los datos introducidos en la aplicación informática.
- d. **El personal técnico del Laboratorio** de Salud Pública analiza las muestras y emite los resultados, que son validados por el/la jefe/a de la Unidad.
- e. **Casos positivos.** Las muestras con resultados superiores a los límites de decisión se catalogarán como "positivas".
- f. **Pauta ante los casos positivos. La Secretaría de la Unidad Central del Laboratorio** de Salud Pública informa a la secretaria del área base del resultado del estudio por correo electrónico y telefónicamente. Este coordinador/a actúa de la siguiente manera, según el resultado de la prueba: El coordinador/a informa del resultado y refiere a la familia a la Unidad de Seguimiento. También informa por correo electrónico y por teléfono al jefe de dicha Unidad de Seguimiento de la remisión del caso y deja constancia de dicha remisión en la aplicación informática del programa.
- g. **La Unidad de Referencia de Enfermedades Metabólicas de la CAPV** asume la responsabilidad del seguimiento del caso detectado y realiza las pruebas de confirmación de los casos positivos en el Laboratorio de Metabolismo del Hospital de Cruces, o se derivan a otros centros

según disponibilidad de técnicas de medida (biotinidasa en suero, determinación de ácidos orgánicos en orina, respuesta 2-3 días tras tratamiento con biotina 10 mg/día y normalización de ácidos orgánicos, secuenciación del gen biotinidasa y confirmación variantes gen padres). Con los resultados se establece el diagnóstico definitivo.

- h. **El responsable de la Unidad de Seguimiento** notificará en todos los casos el resultado final, los datos de los estudios realizados y el diagnóstico definitivo al coordinador/a del área base. Este/a introduce en la aplicación informática dicha información con constancia clara del diagnóstico definitivo y la fecha del mismo.
- i. **El seguimiento y tratamiento** del caso se realiza por la Unidad de Seguimiento en coordinación con el/la pediatra de cabecera.

SEGUIMIENTO DE CASOS POSITIVOS

Participación de los hospitales en el cribado neonatal de la deficiencia de biotinidasa. Unidades de Seguimiento

El seguimiento de los pacientes detectados se llevará a cabo según protocolos consensuados y establecido por la Asociación Española de Errores Innatos del Metabolismo AECOM, www.ae3com.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Seoane Mato D, Queiro Verdes T, López-García M. Cribado Neonatal del déficit de biotinidasa. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia. 2014. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
2. Vallejo Torres L, Castilla Rodríguez I, Cuéllar Pompa L, Couce Pico ML, Pérez Cerdá C, Martín Hernández E, et al. Análisis coste-efectividad del cribado neonatal de la deficiencia de biotinidasa. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

3. Pintos-Morell G. Biotinidase deficiency: the two faces of metabolic screening. *Med Clin (Barc)*. 2011; 137(11): 497-9.
4. Wolf B. Worldwide survey of neonatal screening for biotinidase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 1991; 14(6): 923-7.
5. Couce ML, Perez-Cerda C, Garcia Silva MT, Garcia Cazorla A, Martin-Hernandez E, Castiñeiras D, et al. Clinical and genetic findings in patients with biotinidase deficiency detected through newborn screening or selective screening for hearing loss or inherited metabolic disease. *Med Clin (Barc)*. 2011; 137(11): 500-3.
6. Wolf B. Biotinidase deficiency: "if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have". *Genet Med*. 2012; 14(6): 565-75.
7. Baykal T, Gokcay G, Gokdemir Y, Demir F, Seckin Y, Demirkol M, et al. Asymptomatic adults and older siblings with biotinidase deficiency ascertained by family studies of index cases. *J Inherit Metab Dis*. 2005; 28(6): 903-12.