



## CRIBADO NEONATAL DEL DÉFICIT DE BIOTINIDASA

### RESUMEN

**Introducción:** Los programas de cribado neonatal son una estrategia de prevención secundaria en la que se pretende interrumpir la progresión de la enfermedad mediante un tratamiento precoz en la etapa presintomática y con ello mejorar su pronóstico. Antes de la implantación de un programa de cribado neonatal es muy importante conocer su eficacia, factibilidad y coste-efectividad mediante la evaluación de la prueba de cribado, de las pruebas de confirmación diagnóstica, de los protocolos de manejo de la enfermedad y del sistema de evaluación del programa, que deberá garantizar, además, la atención adecuada en todas las fases del cribado. El presente informe de evaluación surge a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación, dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, a propuesta de la Consejería de Sanidad de la Comunidad Autónoma de Galicia.

**Objetivos:** Evaluar la evidencia existente sobre la efectividad clínica del cribado neonatal del déficit de biotinidasa. En concreto, analizar la incidencia y/o prevalencia, características clínicas y el pronóstico de la enfermedad, y la validez analítica de la prueba de cribado (sensibilidad, especificidad y valores predictivos) y los beneficios del mismo en base a su efectividad sobre la morbilidad y mortalidad.

**Métodos:** Revisión sistemática de la literatura en las principales bases de datos biomédicas (Medline, Embase, Cochrane Library Plus, HTA, DARE, NHSEED, *ISI Web of Science* e IME, entre otras). Se emplearon dos estrategias de búsqueda, una centrada en la epidemiología, características clínicas, morbilidad, mortalidad, diagnóstico y tratamiento del déficit de biotinidasa, y la otra centrada en el cribado de la enfermedad, desde el 1 de enero de 2009 y hasta julio de 2013. 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 una clasificación de los estudios, seguida de extracción de datos en tablas de evidencia y síntesis de los mismos.

**Resultados y discusión:** Las búsquedas bibliográficas recuperaron 319 estudios, de los que finalmente se incluyeron 34, todos ellos de carácter observacional, proporcionando sólo en algunos casos evidencias directas. El déficit de biotinidasa es una enfermedad metabólica hereditaria autosómica recesiva que origina un error congénito en el metabolismo de la biotina, con un descenso de los niveles séricos de esta vitamina. La incidencia mundial estimada es de 1:60 000 nacimientos aproximadamente. En Europa, la incidencia estimada es de 1:47 486 y la prevalencia media de 1,6 casos/100 000 habitantes. El déficit profundo de biotinidasa (actividad enzimática en suero por debajo del 10% de la media de la actividad normal) puede provocar hipotonía, convulsiones, problemas respiratorios, como hiperventilación, estridor laríngeo o apnea, conjuntivitis, infecciones cutáneas virales o fúngicas por afectación del sistema inmune, ataxia, retraso del desarrollo, hipoacusia neurosensorial y alteraciones visuales, como atrofia óptica. La clínica comienza habitualmente entre la semana y los 10 años de vida, con una media de 3,5 meses. La gran mayoría de niños con déficit profundo de biotinidasa presenta síntomas o están en riesgo de presentarlos si no son tratados. El déficit parcial (actividad enzimática en suero del 10-30% de la media de la actividad normal) puede provocar cualquiera de los síntomas mencionados, pero suelen ser leves y ocurrir en situaciones de estrés, como infecciones prolongadas y ayuno. El diagnóstico de la enfermedad se realiza mediante la determinación con métodos cuantitativos de la actividad de biotinidasa en suero/plasma, generalmente mediante método colorimétrico. El diagnóstico molecular, mediante el análisis de mutaciones específicas o la secuenciación completa del gen de biotinidasa, es útil para diferenciar



entre sí a niños con déficit profundo de biotinidasa, con déficit parcial y portadores de déficit profundo; la mayor parte de los niños con déficit parcial tienen la mutación c.1330G>C (p.Asp444His). En la mayor parte de los programas de cribado neonatal se utiliza como método el test colorimétrico para medir la actividad de biotinidasa en muestras de sangre seca en papel de filtro. El tratamiento se basa en la administración oral de biotina en su forma libre a lo largo de la vida. Los síntomas se resuelven con el tratamiento, salvo la hipoacusia, la atrofia óptica y el retraso del desarrollo, que habitualmente son irreversibles, especialmente si ha transcurrido un tiempo prolongado entre su inicio y la instauración del tratamiento. Al no hacerse mención a la existencia de resultados falsos negativos, la sensibilidad sería del 100%. La especificidad sería cercana a este porcentaje y el VPP para el conjunto de estudios incluidos sería de 14,79%. Los casos detectados en programas de cribado neonatal se encontraban en su gran mayoría asintomáticos en el momento del diagnóstico y el cumplimiento del tratamiento precoz con biotina permitió un desarrollo somático y psicomotor normal.

### Conclusiones:

- La evidencia sobre la efectividad de programas de cribado del déficit de biotinidasa es de baja calidad y se basa en estudios de carácter observacional, fundamentalmente series de casos. En base a dicha información, este error congénito del metabolismo cumpliría todos los requisitos para su implantación en un programa de cribado.
- Antes de la puesta en marcha de dicho programa es necesario el establecimiento de un adecuado protocolo que maximice la sensibilidad y especificidad de la prueba, en concreto, los analitos que se van a utilizar, los puntos de corte específicos para cada población y laboratorio y, en su caso, pruebas de segundo nivel.
- Por último, es necesario el establecimiento de unos sistemas de información basados en resultados pertinentes, relevantes y fiables que permitan evaluar si las actividades o procesos desarrollados dentro de un programa de cribado se ajustan a las necesidades de salud, tanto desde la perspectiva de la población como del sistema sanitario. Esta información servirá de ayuda para la medición de la consecución de objetivos, el establecimiento de prioridades y para la toma de decisiones.