

Cribado neonatal del déficit de biotinidasa

Neonatal screening for
biotinidase deficiency

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Cribado neonatal del déficit de biotinidasa

Neonatal screening for
biotinidase deficiency

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Cribado neonatal del déficit de biotinidasa. – Seoane Mato D, Queiro Verdes T, Atienza Merino G, Lopez-Garcia M. – Santiago de Compostela: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t). Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.

1 archivo pdf ; – (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 680-14-197-1

Depósito legal: C 2223-2014

1. Cribado neonatal. 2. Errores congénitos del metabolismo. 3. Déficit de biotinidasa.

Dirección: Marisa López-García.

Autoría: Seoane Mato D, Queiro Verdes T, Atienza Merino G, López-García M.

Documentalista: Beatriz Casal Acción

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Consellería de Sanidade de la Xunta de Galicia, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe:

Seoane Mato D, Queiro Verdes T, Atienza Merino G, 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.

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia agradece a Dña. **Inmaculada González Gallego**, D. **Jose María Egea Mellado** y Dña. **María Jesús Juan-Fita**, del Centro de Bioquímica y Genética Clínica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia), y a Dña. **Raquel Zubizarreta Alberdi** y a D. **Ramón Vizoso Villares**, del Servicio de Programas Poblacionales de Cribado de la Consellería de Sanidade de la Xunta de Galicia, su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t), sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

Declaración de intereses: los autores y revisores declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en la elaboración y revisión de este documento.

Financiación: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Fecha de edición: Diciembre 2014

Edita: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t. Consellería de Sanidade.

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

NIPO: 680-14-197-1

Depósito legal: C 2223-2014

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S. A.

Cribado neonatal del déficit de biotinidasa

Neonatal screening for
biotinidase deficiency

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Índice

Resumen	9
Summary	13
Justificación	17
1 Introducción	19
1.1 Generalidades sobre los programas de cribado neonatal	19
1.2 Programas de cribado neonatal en España	20
1.2.1 Antecedentes	20
1.2.2 Programas de cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo	20
2 Objetivos	23
3 Metodología	25
3.1 Revisión de la literatura	25
3.2 Criterios de selección de los artículos	26
3.3 Extracción de datos, síntesis y clasificación de los estudios	26
4 Informes previos de evaluación del cribado neonatal del déficit de biotinidasa	27
5 Cribado neonatal del déficit de biotinidasa	29
5.1 Características de la enfermedad	29
5.1.1 Prevalencia de la enfermedad e incidencia al nacimiento	29
5.1.2 Genética y bioquímica del déficit de biotinidasa	29
5.1.3 Historia natural y características clínicas de la enfermedad	31
5.1.4 Mortalidad y morbilidad	32
5.1.5 Cribado de la enfermedad	33
5.1.6 Diagnóstico	35
5.1.7 Tratamiento	37
5.2 Evaluación de diferentes programas de cribado de la enfermedad	38

5.2.1 Tasa de detección de la enfermedad.	38
5.2.2 Sensibilidad y especificidad de la prueba de cribado	40
5.2.3 Tasa de falsos positivos y VPP	43
5.2.4 Resultados falsos negativos de la prueba	45
5.2.5 Beneficios del cribado del déficit de biotinidasa	45
Resumen sobre el cribado del déficit de biotinidasa	48
6 Conclusiones finales	51
7 Bibliografía	55
Anexos	63
Anexo 1. Principios del cribado.	63
Anexo 2. Criterios del UK <i>National Screening Committee</i> para la puesta en marcha de un programa de cribado	65
Anexo 3. Criterios del “Documento Marco sobre Cribado Poblacional” elaborado por la Ponencia de Cribado Poblacional con representación de todas las CC. AA. y ciudades autónomas.	67
Anexo 4. Estrategias de búsqueda bibliográfica	69
Anexo 5. Niveles de evidencia de los estudios	75
Anexo 6. Tablas de evidencia	77

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.

Summary

Introduction: Neonatal screening programmes are a secondary prevention strategy that seeks to halt a disease's progression by ensuring early treatment in the presymptomatic stage and thereby improve its prognosis. Prior to implementing any neonatal screening programme, it is of the utmost importance to ascertain its efficacy, feasibility and cost-effectiveness by carrying out an assessment of the screening test, diagnostic confirmation tests, disease-management protocols and system used to evaluate the programme, which should, moreover, ensure adequate care at all screening stages. This assessment report was drawn up at the request of the National Health System Interterritorial Council's Services, Insurance & Finance Committee, in response to a proposal from the Galician Regional Health Authority.

Objectives: To assess existing evidence on the clinical effectiveness of neonatal biotinidase deficiency screening; and specifically, to analyse the incidence and/or prevalence, clinical characteristics and prognosis of the disease, as well as the screening test's analytical validity (sensitivity, specificity and predictive values) and benefits in terms of its effectiveness vis-à-vis morbidity and mortality.

Methods: Systematic review of the literature, covering the main biomedical databases (Medline, Embase, Cochrane Library Plus, HTA (Health Technology Assessment), DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness), NHS EED (NHS Economic Evaluation Database), ISI Web of Science and *Índice Médico Español (IME)*, among others). We used two search strategies —one centred on the epidemiology, clinical characteristics, morbidity, mortality, diagnosis and treatment of biotinidase deficiency, and the other centred on the screening of the disease— spanning the period 1 January 2009 to July 2013. After reading the abstracts of the papers retrieved, only those that met the pre-established inclusion/exclusion criteria were selected. The studies were then classified, and the data extracted and summarised in evidence tables.

Results and discussion: Of the total of 319 studies retrieved by the bibliographic search, 34 were finally included. All of these were observational in nature and furnished direct evidence in only some cases. Biotinidase deficiency is an autosomal recessive inherited metabolic disorder which stems from a congenital error in the metabolism of biotin, with a decrease in the serum levels of this vitamin. While estimated world-wide incidence is approximately 1:60 000 births, the estimated incidence in Europe stands at 1:47 486

births, with a mean prevalence of 1.6 cases per 100 000 population. Profound biotinidase deficiency (enzymatic activity in serum lower than 10% of mean normal activity) can cause hypotonia, convulsions, respiratory problems such as hyperventilation, laryngeal stridor or apnea, conjunctivitis, viral or fungal skin infections through a weakening of the immune system, ataxia, delayed development, sensorineural hearing loss and vision problems, such as optic atrophy. Clinical onset usually occurs between one week and 10 years of life, with a mean of 3.5 months. The great majority of children with profound biotinidase deficiency present with symptoms or are at risk of presenting with them if they are not treated. While partial deficiency (serum enzyme activity of 10%-30% of mean normal activity) may give rise to any of the above symptoms, these tend to be mild and occur in situations of stress, such as prolonged infections and fasting. The disease is diagnosed by determination of biotinidase activity in serum/plasma using quantitative methods, generally the colorimetric method. Molecular diagnosis, through analysis of specific mutations or complete sequencing of the biotinidase gene, is useful for differentiating between children with profound biotinidase deficiency, those with partial deficiency and bearers of profound deficiency; most children with partial deficiency have the c.1330G>C (p.Asp444His) mutation. Insofar as methods were concerned, most neonatal screening programmes used the colorimetric test to measure biotinidase activity in blood spot samples dried on filter paper. Treatment was based on oral administration of biotin in its free form throughout the patient's lifetime. Symptoms were resolved by the treatment, with the exception of hearing loss, optic atrophy and delayed development, which are usually irreversible, particularly if a long time has elapsed between onset and commencement of treatment. Leaving aside the existence of false negative results, sensitivity would be 100%, specificity would come close to this percentage, and overall PPV for all studies reviewed would be 14.79%. The great majority of cases detected by neonatal screening programmes were found to asymptomatic at the date of diagnosis, and compliance with early treatment with biotin allowed for normal somatic and psychomotor development.

Conclusions

- The evidence on the effectiveness of biotinidase deficiency screening programmes is of low quality and is based on observational-type studies, fundamentally case series. On the basis of this information, this inborn error of metabolism would meet all the requirements for its inclusion in a screening programme.

- Prior to implementing such a programme, however, an appropriate protocol would have to be drawn up that maximised the test' sensitivity and specificity, and —in particular— the analytes to be used, the specific cut-points for each population and laboratory, and, where applicable, the second-tier tests.
- Lastly, information systems would have to be set up which were based on pertinent, relevant and reliable results, and made it possible to assess whether the activities or processes undertaken within the context of the screening programme were tailored to health needs, not only from a population standpoint, but also from that of the health system. Such information would serve as an aid when it came to measuring the attainment of goals, setting of priorities and taking of decisions.

Justificación

La existencia de una amplia variabilidad en los programas de cribado neonatal que se realizan en las Comunidades Autónomas españolas ha hecho que el Ministerio de Sanidad considere prioritario avanzar hacia su homogeneización. Para ello, un primer paso es disponer de información que apoye la toma de decisiones en el Sistema Nacional de Salud.

En los últimos años se han publicado diferentes informes, tanto de expertos como de instituciones internacionales, en los que se recomienda avanzar hacia la expansión del cribado neonatal de metabolopatías (o enfermedades congénitas del metabolismo). Por otra parte, diferentes textos han recogido, con gran concordancia, los criterios necesarios para orientar las decisiones sobre los programas de 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, y tiene por objetivo analizar la evidencia existente acerca de la efectividad del cribado neonatal del déficit de biotinidasa. El documento se estructura en una introducción, en la que se abordan una serie de aspectos sobre el cribado neonatal. Tras los objetivos y la metodología, se describen los principales informes de evaluación de cribado neonatal de déficit de biotinidasa realizados en los últimos años en el mundo y por último, se describen las características de la enfermedad (genética y bioquímica, prevalencia e incidencia al nacimiento, historia natural y características clínicas, mortalidad y morbilidad, diagnóstica y cribado, y tratamiento y pronóstico) y siguiendo por la evaluación de diferentes programas de cribado de la enfermedad. Por último, y como conclusiones finales, se contestan una serie de criterios importantes a la hora de implantar un programa de cribado poblacional.

1 Introducción

1.1 Generalidades sobre los programas de cribado neonatal

Un programa de cribado neonatal supone la aplicación universal en la población de recién nacidos, de determinados procedimientos analíticos con el objeto de identificar aquellos neonatos con mayor riesgo de padecer una determinada enfermedad. Una prueba de cribado no es una prueba diagnóstica, siendo necesario realizar una o más pruebas que confirmen o descarten la presencia de la enfermedad (pruebas de confirmación diagnóstica) (1).

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 (2). Wilson y Jungner (1) fueron los primeros en desarrollar una serie de principios para la puesta en marcha de un programa de cribado (anexo 1). Estos criterios siguen vigentes en la actualidad, aunque el *National Screening Committee* del Reino Unido (3) añadió otros nuevos acerca de la viabilidad, efectividad e idoneidad de los programas de cribado. En esta ampliación se introdujo también el concepto de cribado genético y las consecuencias de la incorporación de pruebas de detección de mutaciones genéticas, como la imposibilidad de detectar todas las mutaciones asociadas a una enfermedad, el significado del hallazgo de ciertas mutaciones, la repercusión psicológica sobre las personas y sus familias, así como la aceptación del programa por parte de los sujetos potencialmente portadores de una determinada mutación (anexo 2). Por último, es también importante considerar el “Documento Marco sobre Cribado Poblacional” (4), elaborado en 2010 por el Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública del Ministerio de Sanidad español (anexo 3).

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 objetivo último del cribado neonatal es obtener un diagnóstico confirmatorio de la enfermedad e instaurar el tratamiento de los casos

detectados lo más rápido posible, antes de que se manifiesten los síntomas, y evitar o minimizar los daños en el recién nacido. Sin embargo, a pesar de que el cribado neonatal presenta ventajas presenta también algunos efectos adversos, como pueden ser los resultados falsos positivos o falsos negativos, la ansiedad que padecen los padres tras la solicitud de una segunda muestra para confirmación de resultados o el sobre-diagnóstico o el sobretratamiento, ya que las pruebas de cribado no son pruebas diagnósticas. Es por ello importante procurar minimizar los efectos negativos de un programa de cribado, incluidos los aspectos psicosociales, biológicos y económicos, para que la relación entre beneficios y daños sea la adecuada.

1.2 Programas de cribado neonatal en España

1.2.1 Antecedentes

En 2006, un grupo formado por responsables de los programas de cribado neonatal de cada Comunidad Autónoma y de la Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad realizaron un análisis de situación de las actividades de cribado neonatal, poniendo en claro las desigualdades existentes entre las diferentes CC.AA., proponiéndose la creación de un Grupo de Trabajo de Cribado Poblacional dentro de la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial. Fruto de su trabajo, en diciembre de 2010 se aprobó el “Documento Marco sobre Cribado Poblacional” (4) cuyo objetivo fue establecer unos criterios que pudiesen servir de guía a los sistemas de salud de las Comunidades Autónomas para la toma de decisiones estratégicas sobre programas de cribado neonatales, así como para establecer los requisitos clave para la implantación de estos programas. Estos criterios están en sintonía con los aceptados a nivel internacional y por diferentes instituciones y sistemas sanitarios de nuestro entorno, y fueron consensuados con todas las comunidades autónomas (anexo 3).

1.2.2 Programas de cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo

En España se llevan a cabo diferentes tipos de programas de cribado neonatal, entre los que se encuentran los de otros errores congénitos del metabolismo, considerados enfermedades raras, es decir, con una prevalencia por debajo de 5 casos por cada 10 000 personas (5). El número de enfermedades raras existente es difícil de precisar y podría oscilar entre las 6000 y 8000. Aunque

de forma aislada son enfermedades poco frecuentes, en su conjunto afectan a un 5-7% de la población de los países desarrollados, lo que en el caso de España supone más de 2 millones y medio de personas afectadas (6).

La clínica de las enfermedades raras es muy heterogénea, aunque en su conjunto comparten una serie de características comunes (6):

- Suelen ser enfermedades hereditarias de inicio habitualmente en la edad pediátrica.
- Tienen carácter crónico y, muchas veces, progresivo.
- Frecuentemente presentan una elevada morbimortalidad y alto grado de discapacidad.
- Son de gran complejidad etiológica, diagnóstica y pronóstica.
- Precisan un manejo y seguimiento multidisciplinar.

Dentro de este epígrafe se encuentran los programas de detección precoz de hiperplasia suprarrenal congénita, de alteraciones en el metabolismo y transporte de los aminoácidos, de alteraciones en el metabolismo de los ácidos grasos y de ácidos orgánicos, de galactosemia y de déficit de biotinidasa.

En España, el cribado del déficit de biotinidasa se realiza en el marco de los programas de cribado neonatal de Galicia, Murcia y Melilla (información facilitada por la Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad).

2 Objetivos

Evaluar la evidencia existente sobre la efectividad clínica del cribado neonatal del déficit de biotinidasa, que sirva de base para la decisión sobre su inclusión en una cartera común básica de los cribados neonatales.

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.

3 Metodología

3.1 Revisión de la literatura

Para intentar dar respuesta a los objetivos de este informe de evaluación, se realizaron diferentes búsquedas de la literatura científica. 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 (anexo 4).

Las bases de datos utilizadas fueron las siguientes:

- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas:
 - » *Cochrane Library Plus*
 - » Base de datos del *National Health Service Centre for Reviews and Dissemination*:
 - › HTA (*Health Technology Assessment*)
 - › DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*)
 - › NHSEED (*NHS Economic Evaluation Database*)
- Bases de datos generales:
 - » MEDLINE (Pubmed)
 - » EMBASE (Ovid)
 - » *ISI Web of science (Web of Knowledge)*
 - » IME (Índice Médico Español)

El resultado de estas búsquedas fue volcado en un gestor de referencias bibliográficas (EndNote X.4) con el fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental. En síntesis, la búsqueda centrada en el cribado recuperó 319 referencias bibliográficas, quedando 153 tras la eliminación de aquellas duplicadas.

Se seleccionaron 34 estudios que cumplían una serie de criterios que se detallan en el siguiente apartado. Posteriormente se realizó también una revisión manual de la bibliografía referida en los mismos y una revisión de los estudios obtenidos con la estrategia de búsqueda del informe *Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte I* (7).

3.2 Criterios de selección de los artículos

La selección de los estudios sobre cribado se realizó conforme a una serie de criterios previamente establecidos y que se muestran en la tabla 1.

3.3 Extracción de datos, síntesis y clasificación de los estudios

La extracción de datos se realizó siguiendo una metodología sistemática, en hojas de extracción diseñadas específicamente. Los estudios se clasificaron según la calidad metodológica de los mismos y siguiendo una jerarquía de mayor a menor importancia, de acuerdo con la escala empleada por el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) (anexo 5) (8). En el anexo 6 se incluyen las tablas de evidencia de los estudios.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión de estudios

Aspecto	Criterios de inclusión/exclusión
Diseño del estudio	Criterios de inclusión: revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios cuasi-experimentales, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, series de casos. Criterios de exclusión: estudios de un solo caso, revisiones narrativas.
Tipo de publicación	Criterios de inclusión: artículos originales de investigación, informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Criterios de exclusión: cartas al director, artículos de opinión y editoriales.
Población de estudio	Neonatos.
Patología	Déficit de biotinidasa.
Intervención	Cribado neonatal.
Comparación	No cribado o cribado mediante diferentes métodos.
Medidas de resultado	Tasa de detección de la enfermedad, validez analítica de la prueba de cribado (sensibilidad, especificidad y valores predictivos), efectividad sobre la morbilidad y mortalidad, coste-efectividad y aspectos éticos.
Idioma	Castellano, inglés, portugués

Fuente: Elaboración propia.

4 Informes previos de evaluación del cribado neonatal del déficit de biotinidasa

En el Reino Unido se publicó en 1998 una revisión sistemática sobre las implicaciones técnicas, clínicas y económicas del cribado neonatal. Los autores concluían que el déficit de biotinidasa cumplía los criterios de Wilson y Jungner para su inclusión en un programa de cribado, a pesar de una incidencia estimada relativamente baja (en torno a 1:110 000) y la ausencia de datos de coste-efectividad, y señalaban la necesidad de una evaluación continuada para proporcionar evidencia sobre sus resultados a largo plazo, su coste-efectividad y la incidencia exacta de la enfermedad en el Reino Unido (9).

En Estados Unidos, la falta de uniformidad de los programas de cribado llevados a cabo por los diferentes estados hizo que en 2005 el *Maternal and Child Health Bureau* solicitara al *American College of Medical Genetics* (ACMG) la elaboración de una serie de recomendaciones para la creación de un panel uniforme de enfermedades (10). La metodología del ACMG consistió en establecer una lista de 84 enfermedades potencialmente susceptibles de cribado y clasificarlas según el cumplimiento de una serie de criterios establecidos: características clínicas de la enfermedad, características analíticas del test de cribado, el diagnóstico, el tratamiento y la carga de la enfermedad. La información se recogió a través de cuestionarios enviados a profesionales y las patologías se clasificaron en tres categorías: la primera estaba formada por 29 enfermedades en las que el cribado se consideraba necesario (el déficit de biotinidasa se incluyó en esta categoría), la segunda constaba de 25 patologías en las que el cribado se consideraba un objetivo secundario y el resto se consideraban no apropiadas para el cribado. También se realizaban recomendaciones sobre la recogida de datos y el seguimiento a largo plazo, consideraciones sobre necesidades económicas y la estandarización de la definición y declaración de los casos. En el panel de enfermedades a cribar elaborado en abril de 2013 de acuerdo a estos criterios, el déficit de biotinidasa continuaba en la primera categoría (en la que estaban incluidas 31 enfermedades).

En Holanda, en 2005 el *Netherlands Health Council* publicó un informe de evaluación del cribado neonatal. Se evaluaron más de 30 enfermedades, que fueron clasificadas en tres categorías: 1) el cribado puede evitar consecuencias graves e irreversibles; 2) los beneficios son menos importantes o la evidencia sobre el beneficio es insuficiente; 3) no existe prevención del daño a la salud. El déficit de biotinidasa fue incluido en la categoría 1 y su cribado recomendado (11).

En cuanto a la evaluación económica, Carroll y Downs realizaron en 2005 un estudio coste-efectividad siguiendo las recomendaciones del Panel de Coste-Efectividad en Salud y Medicina de Estados Unidos de Norteamérica. El cribado del déficit de biotinidasa resultó ser no solo coste-efectivo, sino que redujo costes con respecto a no realizar el cribado. En el análisis de sensibilidad se determinaron los umbrales a partir de los que el cribado aumentaba costes con respecto a no cribar. Estos umbrales se situaron en el 13% para la sensibilidad de la prueba de cribado, 95,8% para la especificidad, 0,2 casos por 100 000 recién nacidos para la prevalencia, 14\$ para el coste de la prueba de cribado (frente a los 1,83\$ tomados como referencia), 600\$ para la evaluación de un resultado falso positivo y 40% para el riesgo de pérdida de visión como secuela del déficit de biotinidasa.

5 Cribado neonatal del déficit de biotinidasa

Número de Orphanet: ORPHA79241

Sinónimos: déficit múltiple de carboxilasas de presentación tardía; déficit múltiple de carboxilasas de debut tardío y sensible al tratamiento con biotina; déficit múltiple de carboxilasas de presentación juvenil; déficit de BTB

Prevalencia: 1,6 / 100 000

Herencia: Autosómica recesiva

Edad de inicio: Neonatal/infancia

CIE-10: E53.8

OMIM: 253260

El déficit de biotinidasa es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva que origina un error congénito en el metabolismo de la biotina, con un descenso de los niveles séricos de esta vitamina. La biotina funciona como coenzima de 4 carboxilasas esenciales en la gluconeogénesis, la síntesis de ácidos grasos y el catabolismo de diversos aminoácidos de cadena ramificada. La clínica es fundamentalmente neurológica y cutánea. Los síntomas suelen aparecer en los primeros meses de vida.

5.1 Características de la enfermedad

5.1.1 Prevalencia de la enfermedad e incidencia al nacimiento

La incidencia mundial estimada en 1991 fue de aproximadamente 1:60 000 nacimientos (IC 95%: 1:49 500; 1:73 000) (1,67:100 000; IC 95%: 1,37-2,02) , basándose en los resultados del cribado de 8,5 millones de recién nacidos en programas de cribado neonatal en 14 países entre 1984 y 1990 (12).

La incidencia estimada en Europa en 2004 a partir del cribado neonatal en 7 países (Alemania, Austria, Bélgica, España, Italia, Suecia y Suiza) fue de 1:47 486 (2:100 000) (13). La prevalencia media estimada en Europa es de 1,6 casos/100 000 habitantes (14).

5.1.2 Genética y bioquímica del déficit de biotinidasa

La biotina actúa como coenzima necesario para el funcionamiento de 4 carboxilasas, a las que se une de forma covalente: la propionil-CoA

carboxilasa y la β -metilcrotonil-CoA carboxilasa son importantes en el catabolismo proteico, la piruvato carboxilasa es esencial en la gluconeogénesis y la acetil-CoA carboxilasa actúa en el inicio de la síntesis de ácidos grasos. La holocarboxilasa sintetasa cataliza la unión entre la biotina y las carboxilasas.

Los niveles séricos de biotina dependen de su ingesta en la dieta (donde se encuentra de 2 formas, libre y, en mayor cantidad, unida a proteínas) y de su reciclaje endógeno.

La biotina unida a proteína debe ser liberada para ejercer su función. La biotinidasa es un enzima que participa en este proceso. Una de sus funciones principales es reciclar la biotina a partir de la biocitina (biotina unida a proteína) y los biotinil-péptidos procedentes de la degradación de las carboxilasas.

El gen que codifica la biotinidasa se localiza en el cromosoma 3p25 y está formado por 4 exones. El enzima es detectable en múltiples localizaciones, incluidas suero, leucocitos, fibroblastos e hígado.

El déficit de biotinidasa es una metabolopatía hereditaria de carácter autosómico recesivo en la que se han descrito 140 mutaciones, de las que 5 son responsables aproximadamente del 60% de las alteraciones genéticas de los niños sintomáticos o identificados a través del cribado neonatal (15):

- c.98_104del7ins3 (p.Cys33PhefsX36),
- c.1368A>C (p.Gln456His),
- c.1612C>T (p.Arg538Cys),
- c.1330G>C (p.Asp444His) y
- la alteración combinada c.[511G>A;1330G>C] (p.[Ala171Thr;Asp444His]).

Una base de datos actualizada de mutaciones del gen de la biotinidasa se puede consultar en: (http://www.arup.utah.edu/database/BTD/BTD_welcome.php).

La mayor parte de las mutaciones causan una pérdida completa o casi completa de la actividad enzimática. Las personas homocigotas para estos alelos mutados presentan un déficit profundo de biotinidasa, mientras que las heterocigotas son portadoras de déficit profundo de biotinidasa. La actividad enzimática en suero en el déficit profundo de biotinidasa es <10% de

la actividad normal media, mientras que en los portadores es aproximadamente el 50-75% (16, 17).

En los homocigotos para la mutación c.1330G>C (p.Asp444His) la actividad enzimática esperada está en torno al 50% de la actividad normal media, aunque en un estudio de Couce et al. se describen 2 casos con actividades del 17% y 29% (18). Por otro lado, la actividad enzimática esperada en personas con esta mutación en uno de los 2 alelos y una mutación que sea causa de déficit profundo en el otro alelo, es un 20-25% de la actividad normal media (17).

5.1.3 Historia natural y características clínicas de la enfermedad

El déficit profundo de biotinidasa puede provocar los siguientes síntomas:

- neurológicos: los más frecuentes son hipotonía y convulsiones, ataxia e hipoacusia neurosensorial
- dermatológicos: eccema, alopecia
- respiratorios: hiperventilación, estridor laríngeo o apnea
- oculares: conjuntivitis, alteraciones visuales, como atrofia óptica
- infecciones cutáneas virales o fúngicas por afectación del sistema inmune
- retraso del desarrollo
- alteraciones metabólicas: la mayoría de niños no tratados presentan alguna de las siguientes alteraciones metabólicas: acidosis cetoláctica, aciduria orgánica o hiperamonemia leve.

Los síntomas aparecen habitualmente entre la semana y los 10 años de vida (media de 3,5 meses), cuando la falta de biotina, por el defecto en su reciclaje y la insuficiente cantidad de biotina libre de la dieta, provoca el déficit de las carboxilasas dependientes de este enzima. Algunos enfermos presentan un único síntoma, mientras que otros presentan múltiples síntomas neurológicos, cutáneos o alteraciones bioquímicas. La gran mayoría de niños con déficit profundo de biotinidasa presentan síntomas o están en riesgo de presentarlos si no son tratados (17).

El cuadro clínico a menudo es común a otros errores congénitos del metabolismo, por ejemplo como el déficit aislado de carboxilasa. Síntomas más característicos del déficit de biotinidasa como la alopecia y el rash cutáneo, también pueden ocurrir en niños con déficit nutricional de biotina, déficit de holocarboxilasa sintetasa, déficit de zinc o de ácidos grasos esenciales (17).

El déficit parcial (actividad enzimática en suero del 10-30% de la actividad normal media) puede provocar cualquiera de los síntomas mencionados, pero suelen ser leves y ocurrir en situaciones de estrés, como infecciones prolongadas y ayuno (19, 20).

5.1.4 Mortalidad y morbilidad

Aproximadamente el 70% de los niños sintomáticos con déficit profundo de biotinidasa presentan convulsiones y a menudo son el síntoma inicial. Habitualmente no responden al tratamiento con fármacos anticonvulsivantes, pero sí al tratamiento con biotina (21).

En torno al 50% de los casos sintomáticos con déficit profundo presentan alteraciones oftalmológicas. La más frecuente es la neuropatía óptica, como la atrofia óptica, con o sin alteraciones visuales. A medida que crecen, los niños con déficit profundo no tratado con frecuencia presentan ataxia y retraso del desarrollo (21).

En una serie de 33 pacientes sintomáticos con déficit profundo no tratado, más del 75% presentaban hipoacusia (22). Algunos pacientes no tratados pueden llegar a presentar acidosis láctica, hiperamonemia, coma y muerte (16, 23).

Algunos niños con déficit profundo de biotinidasa no desarrollaron síntomas hasta la etapa final de la infancia o en la adolescencia. Presentaban debilidad de miembros, paresia espástica y alteraciones visuales, como pérdida de la agudeza visual y escotomas (24, 25).

Existen varios casos documentados de adultos con déficit profundo de biotinidasa que nunca presentaron síntomas a pesar de la falta de tratamiento, aunque se desconoce la razón por la que permanecieron asintomáticos (26, 27).

5.1.5. Cribado de la enfermedad

El cribado del déficit de biotinidasa se incluye dentro de los programas de cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo. En la mayor parte de los programas se utiliza como prueba de cribado el test colorimétrico para medir la actividad de biotinidasa en muestras de sangre seca impregnada en papel de filtro (28), de forma semicuantitativa o cualitativa (tabla 2).

Las muestras deben estar totalmente secas antes de su envío al laboratorio porque la humedad provoca una pérdida significativa de la actividad enzimática, lo que provocaría FP (16, 28). Aproximadamente el 50% de los FP se producen en prematuros y la mayoría de los restantes se deben a un mal manejo de las muestras, posiblemente por su exposición a unas condiciones excesivas de calor o humedad (16).

No se ha establecido el efecto de las transfusiones en la determinación de biotinidasa. Aunque los hematíes no expresan biotinidasa, los concentrados de hematíes conservan una cantidad variable, pero posiblemente significativa, de suero/plasma, y se desconoce la vida media de la biotinidasa contenida en estos preparados. Para obviar el posible efecto de las transfusiones en la determinación de la biotinidasa, una aproximación consiste en medir la actividad de biotinidasa en los padres. Si ambos presentan una actividad claramente dentro del rango de normalidad, es poco probable que el hijo presente un déficit. Otras alternativas son realizar un análisis de mutaciones o tratar al recién nacido con biotina durante varios meses antes de repetir el test colorimétrico, ya que este tratamiento no afecta a la determinación de la actividad de biotinidasa (16).

Según Wolf, en los últimos 5-10 años ha aumentado la tasa de FP de forma considerable en muchos programas de cribado neonatal. Una explicación probable es la modificación de las pruebas de cribado para hacerlas más cuantitativas con el uso de diversos puntos de corte. Aunque los fabricantes de los kits colorimétricos recomiendan habitualmente que cada laboratorio establezca sus propios puntos de corte, muchos laboratorios no llegan a hacerlo (17).

Aunque la espectrometría de masas en tándem puede identificar metabolitos que se corresponden con un déficit múltiple de carboxilasas, no se usa para el cribado del déficit de biotinidasa, ya que pocos afectados excretan estos metabolitos en el período neonatal (17). Además, los metabolitos no son específicos, por lo que también se pueden detectar en trastornos como el déficit de holocarboxilasa sintetasa, el déficit de HMG-coA liasa, el déficit de b-cetotiolasa o la acidemia propiónica (11).

Tabla 2. Déficit de biotinidasa: Edad y método de cribado

Estudio	Periodo Estudio	Edad recomendada de cribado	Método de cribado
Thodi et al. (2013)(29)	-	3°-4° día; en prematuros: 1° día y después de 5 días	Colorimétrico semicuantitativo
Lund et al. (2012)(30)	2009-marzo 2011	2°-3° día; en pretérminos se repitió el cribado a las 32 semanas de edad gestacional	Colorimétrico semicuantitativo
Juan Fita et al. (2012)(31)	2010	3° día o 48 horas tras la ingesta	Colorimétrico
Cowan et al. (2012)(32)	jul2007-jun2011	-	Colorimétrico
Lindner et al. (2011)(33)	1999-jun 2009	<2002: 3°-5° día ≥2002: 36-72 horas	-
Couce et al. (2011)(18); Couce et al. (2011)(8);	1987-2009; jul 2000- jul 2010	≤2002: 5°-8° día >2002: 3° día	Colorimétrico semicuantitativo
Nennstiel-Ratzel et al (34-37)	2004-2010	48-72 horas	Mayoritariamente colorimétrico; fluorimétrico en 3 de los 13 laboratorios
Ohlsson et al. (2010)(38)	2002-2008	-	Fluorimétrico semicuantitativo
Loukas et al. (2010)(39)	julio 2007-2009	72h de vida En pretérminos: 2ª muestra después de los 10 días de vida	Hasta feb 2009: colorimétrico semicuantitativo Desde feb 2009: fluoroinmunoensayo semicuantitativo
Tanzer et al. (2009)(40)	feb 2006-ene 2007	-	Colorimétrico semicuantitativo
Sarafoglou et al. (2009) (41)	oct 2004-mayo 2008	-	Colorimétrico
Luz et al. (2008)(42)	2001-2006	48 horas	-
Lindner et al. (2007)(43)	dic 2003-julio 2006	36-72 horas	Colorimétrico cuantitativo
Neto et al. (2004)(44)	oct 1995-nov 1999	2-30 días	Colorimétrico cualitativo
Laszlo et al. (2003)(45)	1989-2002	-	Colorimétrico semicuantitativo
Möslinger et al. (2001)(46)	1986- ene 1998	-	Colorimétrico semicuantitativo
Pinto et al. (1998)(47)	8 meses	-	Colorimétrico semicuantitativo
Widhalm et al. (1995)(48)	1986-1991	-	Colorimétrico semicuantitativo

Estudio	Periodo Estudio	Edad recomendada de cribado	Método de cribado
Havass et al. (1991)(49)	-	-	Colorimétrico cualitativo
Dunkel et al. (1989)(50)	1986-1987	-	Colorimétrico semicuantitativo y colorimétrico cuantitativo
Kennedy et al. (1989)(51)	dic 1985-julio 1987	-	Colorimétrico semicuantitativo
Burlina et al. (1988)(52)	1986 (6 meses)	-	Colorimétrico semicuantitativo
Pérez-Cerdá et al. (1987) (53)	sept 1985-jun 1986	-	Colorimétrico semicuantitativo
Yamaguchi et al. (1987) (54)	sept 1985-ago 1986	-	Colorimétrico cuantitativo
Heard et al. (1986)(55)	1984	-	Colorimétrico semicuantitativo

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos anuales 2004-2010 del Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening (DGNS)

De acuerdo con el Informe sobre prácticas de cribado neonatal de enfermedades raras implementadas en los Estados Miembros de la Unión Europea, Candidatos, Potenciales Candidatos y países EFTA (Asociación Europea de Libre Comercio), de enero de 2012, el cribado neonatal de déficit de biotinidasa se realiza en Austria, Bélgica (en la región flamenca), Dinamarca, Alemania, Hungría, y en regiones de Italia, Holanda, España, Suecia y Suiza (56).

En España, el cribado del déficit de biotinidasa se realiza en el marco de los programas de cribado neonatal de Galicia, Murcia y Melilla (información facilitada por la Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad), mediante método colorimétrico.

5.1.6 Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad se realiza mediante la determinación con métodos cuantitativos de la actividad de la biotinidasa en suero/plasma (17). Generalmente la determinación se realiza mediante método colorimétrico, midiendo la liberación de p-aminobenzoato (PABA) a partir de N-biotinil-p-aminibenzoato, que es un análogo de la biocitina. El PABA liberado es diazotizado con nitrito sódico y el exceso de nitrito es eliminado por la adición de sulfamato de amonio. Por último, el PABA diazotizado reacciona con N-1-naftil-etilén-diamina diclorhidrato y se forma un producto color

malva, que se mide con espectrofotometría a 546 nm. La absorbancia es directamente proporcional a la cantidad de PABA liberado, que a su vez es directamente proporcional a la actividad de biotinidasa en la muestra. Este método constituye también la base del cribado neonatal (16).

Un método alternativo es el fluorimétrico, que mide la liberación de aminoquinolona a partir de biotín-6-aminoquinolona; este sustrato es más caro, aunque también puede emplearse como método de cribado. Existen otros métodos que miden la hidrólisis de biocitina u otros compuestos que contienen biotina, pero son más caros, más complejos y a menudo no están adaptados para su uso como prueba de cribado (16, 17).

Como guía general se necesitan 1-2 ml de plasma/suero, para lo que aproximadamente se extraen por venopunción 2-3 ml de sangre. Las muestras deben ser congeladas inmediatamente a -80°C y mantenerse a esta temperatura hasta el momento de la prueba (16).

Previa a su puesta en marcha son necesarias una calibración y validación de la prueba diagnóstica, que deben repetirse periódicamente (16).

Aunque es posible un solapamiento entre grupos, las personas con déficit profundo presentan $<10\%$ de la media de actividad normal de biotinidasa, los individuos con déficit parcial, entre $10-30\%$, y los heterocigotos para déficit profundo, en torno al 50% . Para poder establecer los rangos de actividad enzimática de referencia para cada grupo es necesario un estudio previo en individuos con afectación conocida, heterocigotos obligados e individuos sin afectación, que además deben actualizarse periódicamente. Dado que los recién nacidos a término tienen un $50-70\%$ de la actividad normal media de los adultos, debería establecerse también un rango de referencia para este grupo (16).

La causa más frecuente de resultados falsos positivos (FP) es el mal manejo de la muestra (16), aunque la prematuridad y la disfunción hepática también son causa de disminución de la actividad de biotinidasa (57, 58).

Cuando la determinación se realiza como prueba de confirmación diagnóstica después de un resultado alterado en el cribado neonatal, deben tomarse también muestras de los padres, para ayudar en la interpretación de los resultados. También es de utilidad una muestra de un control sano no relacionado para distinguir verdaderos positivos de alteraciones por mal manejo de la muestra. Estas muestras deben ser recogidas simultáneamente y enviadas con la muestra del paciente para su análisis (16).

El análisis de ácidos orgánicos en orina mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas o de acilcarnitinas plasmáticas por cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem puede en ocasiones poner de manifiesto anomalías características del déficit de biotinidasa. Sin embargo, estas pruebas no son adecuadas como única prueba diagnóstica, por su elevada tasa de resultados falsos negativos (FN), ya que muchos pacientes con déficit de biotinidasa tienen resultados normales. Otras alteraciones metabólicas, como la elevación de 3-hidroxiisovalerato, 3-metilcrotonilglicina y 3-hidroxiisovalerilcarnitina no son específicas del déficit de biotinidasa (16).

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. Hay que tener en cuenta que el análisis de mutaciones diana no identifica todas las posibles mutaciones (16).

La mayor parte de los niños con déficit parcial tienen la mutación c.1330G>C (p.Asp444His); generalmente uno de los progenitores tiene aproximadamente un 50% de la actividad normal media, indicativo de ser portador de un alelo que origina deficiencia profunda, y el otro tiene en torno al 75%, indicativo de ser portador de una mutación c.1330G>C (p.Asp444His). De todas formas, no es infrecuente que uno o ambos progenitores tengan actividades que no sean claramente interpretables, como que estén en el rango de normalidad. Estos casos pueden resolverse con el análisis de mutaciones. Ocasionalmente uno de los padres tiene actividad enzimática en el rango heterocigótico y en el análisis de mutaciones resulta ser homocigoto para el alelo c.1330G>C (p.Asp444His), o uno de los padres presenta déficit parcial (16).

5.1.7 Tratamiento

El tratamiento del déficit de biotinidasa se basa en la administración oral de biotina en su forma libre a lo largo de toda la vida. No son necesarias las restricciones dietéticas, excepto en el consumo de huevo crudo, por contener avidina, una proteína que, al unirse a la biotina, disminuye su biodisponibilidad (17).

La dosis de biotina es de 5-20 mg/día para el déficit profundo y para el déficit parcial, aunque no existe consenso, habitualmente se recomienda una dosis de 1-5 mg/día o 1-10 mg/día. La biotina no presenta toxicidad conocida en las dosis recomendadas (17, 23, 59).

En la mayoría de los casos, la dosis de 10 mg/día es suficiente cuando los niños crecen. Según Wolf, algunas niñas con déficit profundo de biotinidasa presentaron pérdida de pelo en la pubertad, que se resolvió aumentando la dosis de biotina de 10 a 15-20 mg/día, por lo que recomienda este aumento de dosis de forma rutinaria a partir de la pubertad (17).

Con el tratamiento se resuelven los síntomas, 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 (17,59). Con un adecuado cumplimiento terapéutico los niños identificados en el cribado neonatal permanecen asintomáticos (17).

La relación entre genotipo y fenotipo de la enfermedad no está bien establecida, por lo que las indicaciones terapéuticas deben basarse en la determinación de la actividad enzimática (17).

5.2 Evaluación de diferentes programas de cribado de la enfermedad

5.2.1 Tasa de detección de la enfermedad

En la tabla 3 se puede ver la tasa de detección de déficit de biotinidasa al nacimiento, expresada como el número de neonatos a los que se necesita realizar la prueba para detectar un caso de enfermedad, en función de los resultados obtenidos en los diferentes programas y estudios piloto de cribado incluidos en esta revisión. Los resultados son estimados, y hay que tener en cuenta, además, el solapamiento entre los estudios que existe en algunos países.

La incidencia global mundial es de 1 caso por 28 894 nacimientos (3,5 por 100 000 recién nacidos). En Europa, la incidencia de déficit de biotinidasa es de 1 caso por 27 775 nacimientos (3,6 por 100 000). Destaca la elevada incidencia encontrada en los 2 estudios realizados en Grecia, con valores de 1 caso por 4509 recién nacidos (22,2 por 100 000) y 1 caso por 7500 nacimientos (13,3 por 100 000). Por su elevado número de recién nacidos cribados o por su amplio período de estudio, destacan estudios de Alemania (Nennstiel-Ratzel et al.), con 1 caso por 23 224 nacimientos (4,3 por 100 000); España (Galicia) (18), con 1 caso por 29 050 nacimientos (3,4 por 100 000); y 2 de Hungría (45, 60), con 1 caso por 20 000 (5 por 100 000) y 1 caso por cada 23 036 nacimientos (4,3 por 100 000). Suecia es el país con menor incidencia (38), con 1 caso por 53 121 nacimientos (1,9 por 100 000).

Tabla 3. Déficit de biotinidasa: Incidencia al nacimiento en los programas de cribado

Lugar	Estudio	Periodo Estudio	Núm. casos	Población cribada	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN	Tasa de detección		
							Déficit profundo	Déficit parcial	
Europa									
Alemania	Suroeste	Lindner et al. (2011)(33)	1999-jun 2009	9	1 084 195	1:120 466	0,8		
		Nennstiel-Ratzel et al. ^a	2004-2010	208	4 830 582	1:23 224	4,3	-	-
		Loeber et al. (2007) ^b (13)	2004	16	726 973	1:45 436	2,2		
Austria		Loeber et al. (2007) ^b (13)	2004	2	79 022	1:39 511	2,5		
		Möslinger et al. (2001)(46)	1986- ene 1998	30	1 076 501	1:35 883	2,8	1:59 806	1:89 708
		Widhalm et al. (1995)(48)	1986-1991	15	531 331	1:35 422	2,8	1:88 555	1:59 037
Bélgica (Flandes)		Loeber et al. (2007) ^b (13)	2004	1	33 324	1:33 324	3		
Dinamarca, Islas Feroe, Groenlandia		Lund et al. (2012) ^c (30)	2009-marzo 2011	3	140 565	1:46 855	2,1	1:46 855	
Escocia		Kennedy et al. (1989)(51)	Dic 1985-jul 1987	0	102 393				
(España)	Galicia	Couce et al. (2011) ^d (8)	2000-2010	7	210 165	1:30 024	3,3	1:210 165	1:35 028
		Couce et al. (2011) ^d (18)	1987-2009	15	435 750	1:29 050	3,4	1:87 150	1:43 575
		Loeber et al. (2007) ^b (13)	2004	1	20 420	1:20 420	4,9		
		Pérez-Cerdá et al. (1987)(53)	sept 1985-jun1986	4	45 000	1:11 250	8,9		1:11 250
Grecia		Thodi et al. (2013)(29)	-	14	63 119	1:4509	22,2		1:4509
	Atenas	Loukas et al. (2010)(39)	jul 2007-2009	6	45 000	1:7500	13,3	1:45 000	1:9000
Hungria	Oeste	Milankovics et al. (2007)(60)	1989-jun2006	48	960 000	1: 20 000	5	1:85 000	1:26 000
		Laszlo et al. (2003)(45)	1989-2002	58	1 336 145	1:23 036	4,3		
	Este	Havass et al. (1991)(49)	-	2	43 493	1:21 746	4,6	1:21 746	
Italia		Loeber et al. (2007) ^b (13)	2004	1	105 471	1:105 471	0,9		
	Véneto	Burlina et al. (1988)(52)	1986 (6 meses)	2	30 300	1:15 150	6,6	1:30 300	1:30 300
Suecia		Ohlsson et al. (2010)(38)	2002-2008	12	637 452	1:53 121	1,9	1:127 490	1:91 065
		Loeber et al. (2007) ^b (13)	2004	3	101 450	1:33 817	2,9		
Suiza		Loeber et al. (2007) ^b (13)	2004	1	75 842	1:75 842	1,3		
Turquía (Anatolia central)		Tanzer et al. (2009)(40)	2006	1	34 378	1:34 378	2,9		1:34 378
Total Europa	Total Europa			418	11 178 952	1:26 744	3,7		
América									
Brasil	Maringá, Paraná	Luz et al. (2008)(42)	2001-2006	3	20 529	1:6843	14,6		
Brasil		Neto et al. (2004) ^e (44)	oct1995-1999	13	225 136	1:17 318	5,8	1:75 045	1:22 514
Brasil	Paraná	Pinto et al. (1998) ^f (47)	8 meses	2	125 000	1:62 500	1,6	1:125 000	1:125 000
Canadá (Quebec)		Dunkel et al. (1989)(50)	1986-1987	15	163 000	1:10 867	9,2	1:54 333	1:13 583
Estados Unidos	California	Cowan et al. (2012)(32)	jul2007-jun2011	65	2 061 609	1:31 717	3,2	1:73 629	1:55 719
Estados Unidos	Minnesota	Sarafoglou et al. (2009)(41)	oct2004-may2008	31	264 727	1:8540	11,7	1:52 945	1:10 182
		Kwon et al. (2000)(61)	1994	19	1 274 900	1:67 100	1,5		
		Kwon et al. (2000)(61)	1993	21	1 251 600	1:59 600	1,7		
	Virginia	Heard et al. (1986)(55)	1984	2	81 243	1:40 622	2,5		
Total América	Total América			171	5 467 744	1:31 975	3,1		
Asia									
Japón	Sapporo	Yamaguchi et al. (1987)(54)	sep1985-ago1986	0	18 945				
Oriente Medio									
Qatar		Lindner et al. (2007) (43)	dic2003-jul2006	2	25 214	1:12 607	7,9		
Qatar		Ben-Omran et al. (2009)	dic2003-feb2009	3	66 069	1:22 023	4,5		
TOTAL MUNDIAL				592	16 731 710	1:28 263	3,5		

Fuente: Elaboración propia. **a** Elaboración propia a partir de los datos anuales 2004-2010 del Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen Screening (DGNS); **b** Datos obtenidos a partir de una encuesta a líderes de opinión de cada país, la mayoría miembros de la International Society for Neonatal Screening; **c** Solo se consideraron positivos los casos con déficit profundo (actividad de biotinidasa en la prueba de confirmación < 10%); **d** Todos los casos pertenecen al Programa gallego de cribado de metabolopatías; **e** Se recibieron 240 muestras de suero de los 272 RN con prueba de cribado positiva, y 21 muestras de sangre para análisis genético de los 36 RN con determinación en suero positiva; **f** No se obtuvo nueva muestra de sangre en papel en el 30% de los positivos en la muestra inicial (0,05% del total de la población cribada).

En los totales no se incluyeron estudios cuya población se consideró parte de estudios más amplios en el mismo lugar.

5.2.2 Sensibilidad y especificidad de la prueba de cribado

La sensibilidad es la capacidad de una prueba diagnóstica para detectar una determinada enfermedad, es decir, la probabilidad de que en una persona enferma se obtenga un test de resultado positivo. Por contra, la especificidad se define como la capacidad de un test para detectar a las personas sanas, o como la probabilidad de que en una persona sana se obtenga un resultado negativo en la prueba. La excelencia de un test se mide fundamentalmente por su sensibilidad y especificidad. Las pruebas de cribado no son pruebas diagnósticas definitivas, sino que clasifican a las personas en función del riesgo de padecer una enfermedad. El resultado positivo en una prueba de cribado hace necesario realizar pruebas de confirmación diagnóstica. La sensibilidad y especificidad de las pruebas de cribado deben ser muy elevadas, especialmente la sensibilidad.

En los programas de cribado neonatal de déficit de biotinidasa existen diferentes estrategias o protocolos de cribado que hay que tener en cuenta a la hora de analizar los valores de sensibilidad y especificidad. En los estudios en que se recogen datos de sensibilidad y/o especificidad, se emplearon 5 alternativas (entre paréntesis figura el número de estudios para cada alternativa):

- 1) En caso de un resultado anómalo en la prueba de cribado, se realiza una repetición de la prueba en la misma muestra de sangre en papel. En caso de resultado positivo, se solicita nueva muestra. Si en esta segunda muestra de sangre impregnada en papel se obtuviera un resultado positivo, se realiza la prueba de confirmación diagnóstica (7) (47, 49, 51, 53-55, 62).
- 2) Petición de nueva muestra de sangre en papel en caso de resultado positivo de la prueba inicial (4) (31, 34-37, 46, 63).
- 3) Si la primera prueba era claramente positiva se realizaba directamente la prueba de confirmación, mientras que en caso de que fuera positiva, pero no indicativa de enfermedad grave, se repetía la prueba de cribado (3) (8, 64, 65).
- 4) Repetición de la prueba de cribado en la misma muestra de sangre en papel en caso de resultado positivo en la primera, pero no se pedía nueva muestra de sangre en papel en caso de nuevo resultado positivo (2) (30, 66).
- 5) Realización de una única prueba de cribado (1) (44).

En la tabla 4 se muestran los valores de especificidad de aquellos estudios para los que se dispone de este dato.

En ninguno de los estudios se hace mención a la existencia de resultados falsos negativos y, por tanto, la sensibilidad sería del 100%, pero como se recoge en algunos de ellos, hay que tener en cuenta que la clínica del déficit de biotinidasa puede tardar en aparecer y que cuando está presente, puede no sospecharse la enfermedad.

No se incluye el estudio de Neto et al. (44) (en Brasil) por considerar que los problemas en la toma y conservación de las muestras, que de acuerdo con los autores podrían explicar la alta tasa de resultados falsos positivos, no son aplicables a España en el momento actual. Tampoco se incluye el estudio de Lund et al (30) (en Dinamarca, Islas Feroe y Groenlandia) por considerar únicamente como verdaderos positivos aquellos casos con déficit profundo.

Tabla 4. Déficit de biotinidasa: Especificidad, VPP y VPN

Estudio	Población cribada	Especificidad	VPP	VPN
Loukas et al. (2010) ^a (39)	45 000	99,97	33,33	100
Loeber et al. (2007) ^b (datos de Alemania) (13)	726 973	99,95	4,41	-
Loeber et al. (2007) ^b (datos de Austria) (13)	79 022	99,99	18,18	-
Loeber et al. (2007) ^b (datos de Italia) (13)	105 471	99,97	3,16	-
Loeber et al. (2007) ^b (datos de Suecia) (13)	101 450	>99,99	75	-
Kwon et al. (2000) (datos del año 1994) (61)	1 274 900	99,98	5,92	100
Kwon et al. (2000) (datos del año 1993) (61)	1 251 600	99,98	6,82	100
Programas en los que se empleó la alternativa 1				
Tanzer et al. (2009) (40)	34 378	100	100	100
Pinto et al. (1993) ^c (47)	125 000	100	100	100
Pérez-Cerdá et al. (1987) (53)	45 000	>99,99	66,66	100
Heard et al. (1986) (55)	81 243	>99,99	≈100	100
Programas en los que se empleó la alternativa 2				
Nennstiel-Ratzel et al. ^d	4 830 582	99,97	14,32	100
Programas en los que se empleó la alternativa 3				
Cowan et al. (2012) ^e (32)	2 061 609	>99,99	85,52	100
Couce et al. (2011) ^e (8)	210 165	>99,99	70	100
Sarafoglou et al. (2009) (41)	264 727	>99,99	77,5	100
Programas en los que se empleó la alternativa 4				
Widhalm et al. (1995) ^f (48)	531 331	99,99	22,39	100

Fuente: Elaboración propia. Esp.: Especificidad; VPN: Valor Predictivo Negativo; VPP: Valor Predictivo Positivo. **a** El diagnóstico de confirmación se estableció de acuerdo a los niveles del kit comercial. **b** Datos obtenidos a partir de una encuesta a líderes de opinión de cada país, la mayoría miembros de la International Society for Neonatal Screening. **c** Para el 30% de los positivos en la segunda prueba de cribado (0,05% del total de la población cribada), no se obtuvo nueva muestra de sangre en papel. **d** Elaboración propia a partir de los datos anuales 2004-2010 del Deutsche Gesellschaft für Neugeborenscreening (DGNS). **e** Para repetir la prueba de cribado se solicitaba una nueva muestra de sangre en papel. **f** Para el 14% de los positivos en el cribado (0,002% del total de población cribada), no se obtuvo muestra de plasma para la confirmación diagnóstica.

En la tabla 5 se recoge la tasa de rellamada para la obtención de una nueva muestra de sangre en papel para la repetición de la prueba de cribado, expresada como porcentaje del total de la población cribada, en estudios que emplearon la alternativa 1 o la 2.

Tabla 5. Déficit de biotinidasa: tasa de rellamada (porcentaje del total de población).

Estudio	Población cribada	Tasa rellamada
Programas en los que se empleó la alternativa 1		
Tanzer et al. (2009) (40)	34 378	0,09
Pinto et al. (1998) (47)	125 000	0,17
Havass et al. (1991) (49)	43 493	0,14
Kennedy et al. (1989) (51)	102 393	0,03
Pérez-Cerdá et al. (1987) (53)	45 000	0,31
Yamaguchi et al. (1987) (54)	18 945	0,03
Heard et al. (1986) (55)	81 243	0,09
Programas en los que se empleó la alternativa 2		
Möslinger et al. (2001) (46)	1 076 501	0,18
Nennstiel-Ratzel et al. ^a	4 830 582	0,03

Fuente: Elaboración propia. ^a Elaboración propia a partir de los datos anuales 2004-2010 del Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen Screening (DGNS).

5.2.3 Tasa de falsos positivos y VPP

La tasa de falsos positivos de un programa de cribado se expresa como el porcentaje de pacientes que ha resultado positivo en la prueba y en los que sin embargo se ha descartado la presencia de la enfermedad. La tasa de falsos positivos es muy importante ya que, por ejemplo, en un hipotético programa de cribado de 100 000 nacimientos al año, un valor de 0,1% supondría la revisión de 8 falsos positivos mensuales, mientras que una tasa de falsos positivos del 3% supondría revisar 250 casos. A fin de obtener una comparación objetiva entre estudios, en esta revisión se ha considerado falso positivo todo recién nacido con resultado normal en las pruebas confirmatorias después de resultado positivo en el proceso de cribado (es decir, para aquellas estrategias en que se repitió la prueba de cribado en caso de resultado inicial positivo, se consideran aquellos recién nacidos para los que se mantuvo el resultado positivo en dichas repeticiones).

Para Rinaldo et al. (67), la tasa de falsos positivos de un programa de cribado no debería ser superior al 0,3%. En la tabla 6 se puede ver el número absoluto y porcentaje de falsos positivos en diferentes programas de cribado. Para el conjunto de estudios incluidos fue de 0,0180%.

Tabla 6. Déficit de biotinidasa: Número absoluto y porcentaje de falsos positivos

Estudio	Población	VP	FP	%FP	VPP
Loukas et al. (2010) ^a (39)	45 000	6	12	0,0266	33,33
Loeber et al. (2007) ^b (datos de Alemania) (13)	726 973	16	347	0,0477	4,41
Loeber et al. (2007) ^b (datos de Austria) (13)	79 022	2	9	0,0114	18,18
Loeber et al. (2007) ^b (datos de Italia) (13)	105 471	1	31	0,0291	3,16
Loeber et al. (2007) ^b (datos de Suecia) (13)	101 450	3	1	0,0010	75
Kwon et al. (2000) (datos del año 1994) (61)	1 274 900	19	302	0,0237	5,92
Kwon et al. (2000) (datos del año 1993) (61)	1 251 600	21	287	0,0229	6,82
Programas en los que se empleó la alternativa 1					
Tanzer et al. (2009)(40)	34 378	1	0	0	100
Pinto et al. (1998) ^c (47)	125 000	2	0	0	100
Pérez-Cerdá et al. (1987)(53)	45 000	4	2	0,0044	66,66
Heard et al. (1986)(55)	81 243	2	8	0,01	20
Programas en los que se empleó la alternativa 2					
Nennstiel-Ratzel et al ^d	4 830 582	208	1245	0,0258	14,32
Programas en los que se empleó la alternativa 3					
Cowan et al. (2012) ^e (32)	2 061 609	65	11	0,0005	85,52
Couce et al. (2011) ^e (8)	210 165	7	3	0,0014	70
Sarafoglou et al. (2009)(41)	264 727	31	9	0,0034	77,5
Programas en los que se empleó la alternativa 4					
Widhalm et al. (1995) ^f (48)	531 331	15	52	0,0098	22,39
Total^g	10 960 235	385	1972	0,0180	16,33

Fuente: Elaboración propia. %FP: Porcentaje de Falsos Positivos; FP: Falsos Positivos; VP: Verdaderos Positivos; VPP: Valor Predictivo Positivo. **a** El diagnóstico de confirmación se estableció de acuerdo a los niveles del kit comercial; **b** Datos obtenidos a partir de una encuesta a líderes de opinión de cada país, la mayoría miembros de la International Society for Neonatal Screening; **c** Para el 30% de los positivos en la segunda prueba de cribado (0,05% del total de la población cribada), no se obtuvo nueva muestra de sangre en papel; **d** Elaboración propia a partir de los datos anuales 2004-2010 del Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (DGNS); **e** Para repetir la prueba de cribado se solicitaba una nueva muestra de sangre en papel; **f** Para el 14% de los positivos en el cribado (0,002% del total de población cribada), no se obtuvo muestra de plasma para la confirmación diagnóstica; **g** No incluye los datos del estudio de Loeber et al. de Alemania por considerarlos incluidos en Nennstiel-Ratzel et al.

El valor predictivo positivo de un test es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test, y algunos autores abogan por la utilización del VPP como mejor indicador. En este sentido, la sensibilidad y la especificidad de una prueba diagnóstica definen su validez,

independientemente de la prevalencia de la enfermedad en la población en la que se realizó el cribado, aunque su información no sirve para tomar una decisión clínica. Sin embargo, los valores predictivos positivos o negativos de una prueba diagnóstica son más útiles para tomar decisiones clínicas, aunque por contra, dependen mucho de la prevalencia de la enfermedad (61, 68).

Según algunos autores, el VPP de un programa de cribado debería ser mayor del 20% (67). Como vemos en la tabla 6, el VPP para el conjunto de estudios incluidos es de 16,33%, influido por la variedad grande de tasas de detección obtenidas. Para una tasa de detección aproximada de 1 caso por cada 30 000 nacimientos (la más baja obtenida en los cuatro estudios localizados en España) (8), el menor VPP fue de 22,39% (48).

5.2.4 Resultados falsos negativos de la prueba

En ninguno de los estudios se detectaron resultados falsos negativos, pero como se recoge en algunos de ellos, hay que tener en cuenta que la clínica del déficit de biotinidasa puede tardar en aparecer y que cuando está presente, puede no sospecharse la enfermedad.

5.2.5 Beneficios del cribado del déficit de biotinidasa

En los estudios incluidos en los que esta información está disponible, los casos detectados en programas de cribado neonatal se encontraban en su gran mayoría asintomáticos en el momento del diagnóstico. El cumplimiento del tratamiento precoz con biotina permitió un desarrollo normal y la ausencia de secuelas.

Couce et al (18) evaluaron 21 niños con déficit de biotinidasa diagnosticados en España entre 1987 y 2009. Compararon la clínica de un grupo de 15 casos diagnosticados en el programa de cribado neonatal gallego y un grupo de 6 diagnosticados tras la aparición de clínica en los cribados selectivos de sordera o de enfermedades metabólicas hereditarias (que se realiza a los pacientes con sintomatología clínica heterogénea sugestiva de enfermedad metabólica) en Barcelona y Madrid. Todos los del primer grupo estaban asintomáticos al diagnóstico, y se inició tratamiento con 10 mg de biotina/día de los 5 casos de déficit profundo (presentaban una actividad de biotinidasa en suero indetectable) y con 5 mg/día en situaciones de estrés metabólico de los 10 casos de déficit parcial. Presentaron un desarrollo psicomotor normal y durante más de 10 años de evolución solo 1 caso presentó síntomas. Se trató de 1 caso de déficit parcial (actividad de biotinidasa: 30 % de la media

del valor control), que presentó convulsiones mioclónicas a los 3 años de vida, que cesaron con la administración de 5 mg de biotina/día. A raíz de este caso, los autores recomiendan el tratamiento con 5 mg de biotina/semana a los pacientes con déficit parcial, con el que han permanecido asintomáticos.

De los 6 pacientes diagnosticados tras la aparición de clínica, 3 tenían una actividad de biotinidasa en el rango del déficit parcial y 3, indetectable. 3 presentaban sordera neurosensorial (2 de ellos con déficit parcial de biotinidasa). Otro paciente, con déficit profundo, comenzó a los 3 meses de vida con convulsiones intratables, conjuntivitis y dermatitis, que desaparecieron con el tratamiento de biotina a 15 mg/día, y a los 8 años de edad presentaba un desarrollo normal con examen audiológico y oftalmológico normal. El otro caso con déficit profundo presentó al nacimiento distrés respiratorio, intolerancia digestiva, erupción cutánea, acidemia láctica e hiperamonemia. Bajo tratamiento con biotina (20 mg/día), la erupción cutánea y el distrés respiratorio remitieron, pero persistió la intolerancia digestiva, que requirió cirugía debido a una membrana duodenal y divertículo de Meckel. A pesar del diagnóstico y tratamiento temprano, el paciente desarrolló retraso mental. Sus padres eran consanguíneos y presentaba microcefalia y retraso del crecimiento intrauterino, lo que sugiere que probablemente otros factores genéticos y socioeconómicos tuvieron una influencia desfavorable sobre su evolución neuropsicológica. Por último, un paciente con déficit parcial presentaba un trastorno generalizado del desarrollo.

En otro estudio, Weber et al (69) compararon la evolución de un grupo de pacientes con déficit profundo de biotinidasa diagnosticados por cribado neonatal y un grupo diagnosticado tras presentar clínica. Los autores del estudio contactaron con los médicos y padres de pacientes procedentes de varios países europeos, cuya actividad de biotinidasa había sido medida en un centro de Suiza entre 1983 y 1998. De 98 pacientes, obtuvieron información de 37 casos. Las causas de falta de participación fueron múltiples, como no respuesta por parte del médico, imposibilidad de encontrar a la familia o falta de respuesta por parte de la familia. La información sobre el desarrollo somático y psicomotor se obtuvo mediante 1 cuestionario contestado por el médico y 3 cuestionarios contestados por los padres (2 de ellos estandarizados). La mediana de seguimiento de los participantes era de 6 años y 6 meses (rango: 5 meses - 18 años). 15 casos tenían una actividad enzimática <1%, de los que 5 se diagnosticaron en el cribado neonatal. Los 25 niños diagnosticados en el cribado neonatal y tratados con biotina mostraron un desarrollo somático y psicomotor normal. La mayoría de los niños que mostraron retrasos en alcanzar hitos del desarrollo fueron aquellos con actividad enzimática <1% no detectados en el cribado. Solo los pacientes no diagnosticados en

el cribado presentaron síntomas residuales, como problemas visuales (en 4 de 11 pacientes, debido a atrofia óptica) y auditivos (pérdida auditiva en 4 de 11 pacientes). Además del tratamiento con biotina, 3 de los 11 pacientes diagnosticados tras presentar clínica precisaron tratamiento logopédico, 1 precisó terapia ocupacional y 5, fisioterapia. Al final del seguimiento, 3 estaban en tratamiento logopédico, 1 en terapia ocupacional y 2 en fisioterapia por retraso en el desarrollo motor. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en el comportamiento social adaptativo, o en la presencia de problemas de conducta, como déficit de atención, comportamiento agresivo o problemas sociales.

Por otro lado, Möslinger et al (70) evaluaron 18 pacientes con déficit profundo detectados en el programa de cribado neonatal en Austria. El tratamiento recomendado en todos los casos fue biotina 5-10mg/día. Se realizaron exámenes clínicos y análisis bioquímicos en el momento del diagnóstico y posteriormente, junto con pruebas neuropsicológicas, a los 18 meses, 3,5, 6, 10 y >14 años. Todos los pacientes con actividad de biotinidasa >1% permanecían asintomáticos en el momento del diagnóstico (a las 4-8 semanas de vida), mientras que 3 de los 5 pacientes con actividad <1% presentaban clínica y alteraciones bioquímicas dentro de las 5-8 primeras semanas de vida. Las manifestaciones clínicas incluyeron hipotonía muscular, erupción cutánea y encefalopatía grave. Los pacientes que iniciaron tratamiento con biotina en las primeras 8 semanas de vida (incluidos los 3 pacientes con clínica en las 5-8 primeras semanas) permanecieron asintomáticos a lo largo del seguimiento (2-13 años), con coeficiente intelectual dentro del rango de normalidad (85-110,5; en 3 de ellos no se midió). 7 casos con inicio tardío o mal cumplimiento terapéutico, estaban asintomáticos al final del seguimiento (7,5-12 años), pero 2 de ellos presentaban bajo coeficiente intelectual y otro, retraso en el desarrollo del lenguaje.

El estudio incluye 3 casos de déficit profundo, asintomáticos al diagnóstico, detectados a los 21, 4 y 14 años de edad en el estudio familiar de los casos detectados en el cribado neonatal. En los 3 casos hubo un mal cumplimiento terapéutico. En 2 se midió el coeficiente intelectual, que fue de 77 y 87.

En resumen, de acuerdo con la evidencia disponible, los casos tratados precozmente a raíz del cribado permanecieron sin secuelas y con un desarrollo normal a lo largo del seguimiento, que en algunos estudios fue ≥ 10 años. Todos los estudios incluidos son series de casos o tienen un diseño observacional.

Resumen sobre el cribado del déficit de biotinidasa

- 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 los siguientes síntomas: hipotonía; convulsiones; eccema; alopecia; 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. Los síntomas neurológicos más frecuentes son hipotonía y convulsiones. 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.
- Aproximadamente el 70% de los niños sintomáticos con déficit profundo de biotinidasa presentan convulsiones, en torno al 50% presentan alteraciones oftalmológicas (la más frecuente es la neuropatía óptica) y más del 75%, hipoacusia. A medida que crecen, los niños con déficit profundo no tratado con frecuencia presentan ataxia y retraso del desarrollo.
- 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 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).

- 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.
- La especificidad fue cercana al 100% en todos los casos y no se detectaron falsos negativos. El VPP para el conjunto de estudios incluidos es de 14,79%, influido por la gran variedad de tasas de detección obtenidas. Para una tasa de detección aproximada de 1 caso por cada 30 000 nacimientos (la más baja obtenida en los cuatro estudios localizados en España), el menor VPP fue de 22,39%.
- Los casos detectados en programas de cribado neonatal se encontraban en su gran mayoría asintomáticos en el momento del diagnóstico. El cumplimiento del tratamiento precoz con biotina permitió un desarrollo somático y psicomotor normal.

6 Conclusiones finales

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado de errores congénitos del metabolismo (4)

	Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento
Enfermedad	<p>¿Es la enfermedad a cribar un problema importante de salud?</p>	<p>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(14)(14). Aproximadamente, el 70% de los niños sintomáticos con déficit profundo de biotinidasa presentan convulsiones, el 50% alteraciones oftalmológicas (como la neuropatía óptica) y más del 75%, hipoaucasia. A medida que crecen, los niños con déficit profundo no tratado presentan con frecuencia ataxia y retraso del desarrollo.</p>	✓
	<p>¿La enfermedad tiene criterios diagnósticos bien definidos? ¿Se conoce bien la historia natural de la enfermedad?</p>	<p>La clínica es fundamentalmente neurológica y cutánea. Los síntomas neurológicos más frecuentes son hipotonía y convulsiones. La gran mayoría de niños con déficit profundo de biotinidasa (actividad enzimática <10% de la actividad normal) presenta síntomas o están en riesgo de presentarlos si no son tratados. El déficit parcial (actividad entre el 10-30%) puede provocar cualquiera de los síntomas del déficit profundo, 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 individuos con déficit profundo de biotinidasa, individuos con déficit parcial e individuos heterocigotos para déficit profundo. En caso de duda en la interpretación de los resultados de la determinación de la actividad enzimática, se puede realizar la secuenciación del gen para confirmar o excluir el diagnóstico.</p>	✓
	<p>¿Existe un período de latencia detectable presente en más del 80% de los casos y lo suficientemente largo como para que el programa de cribado pueda alcanzar el beneficio esperado con la intervención?</p>	<p>La clínica comienza habitualmente entre la semana y los 10 años de vida, con una media de 3,5 meses. Los casos detectados en programas de cribado neonatal se encontraban en su gran mayoría asintomáticos en el momento del diagnóstico. Así, en el programa gallego de cribado de metabopatías se identificaron 15 casos, 10 con deficiencia parcial y 5 con deficiencia profunda, de los que ninguno presentaba sintomatología en el momento del diagnóstico.</p>	✓
	<p>¿Cuáles son las medidas de prevención y control de la enfermedad que están implantadas, y en qué grado?</p>	<p>En la actualidad no hay implementadas medidas de prevención primaria de la enfermedad. Al ser una enfermedad hereditaria de tipo autosómico recesivo, una posible medida sería la de detectar portadores en comunidades de alto riesgo, si bien las que se conocen son muy minoritarias. Otra medida a implementar sería la del seguimiento de familiares de personas afectas de la enfermedad y el consejo genético.</p>	✓

	Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento
	¿Existe una prueba inicial de cribado simple y segura?	La obtención de la muestra de sangre en talón es segura y sencilla.	✓
	La prueba colorimétrica empleada en la mayoría de programas de cribado no implica un proceso analítico complejo, pero exige un adecuado manejo de las muestras, ya que puede ser una fuente importante de falsos positivos.	La especificidad fue cercana al 100% en todos los casos y no se detectaron falsos negativos. El VPP para el conjunto de estudios incluidos es de 14,79%, influido por la variedad grande de tasas de detección obtenidas en los estudios incluidos. Para una tasa de detección aproximada de 1 caso por cada 30 000 nacimientos (la más baja obtenida en los cuatro estudios localizados en España), el menor VPP fue de 22,39%.	✓
Prueba de cribado	¿Existe acuerdo basado en la evidencia científica sobre el proceso diagnóstico y el tratamiento subsiguiente?	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. Aunque es posible un solapamiento entre grupos, los individuos con déficit profundo presentan <10% de la media de actividad normal de biotinidasa, los individuos con déficit parcial, entre 10-30%, y los heterocigotos para déficit profundo, en torno al 50%. El tratamiento se basa en la administración oral de biotina en su forma libre a lo largo de la vida. No existen restricciones dietéticas, excepto el consumo de huevo crudo. La relación genotipo-fenotipo no está bien establecida, por lo que las indicaciones terapéuticas deben basarse en la actividad enzimática.	✓
	¿Existen datos preliminares sobre la aceptabilidad de la prueba de cribado en la población diana?	La aceptación de los programas de cribado de errores congénitos del metabolismo es muy elevada en aquellos lugares en los que está implantado, con niveles de participación por encima del 90% de la población diana. Además, el hecho de que la toma de muestras sea sencilla y segura (sangre del talón), facilita dicha participación.	✓
	¿Son explícitos los criterios para seleccionar las mutaciones a cribar?	La prueba de cribado del déficit de biotinidasa es de tipo bioquímico y no genético.	-
Tratamiento	¿Existe una intervención terapéutica o preventiva efectiva que suponga una mejora del pronóstico de la enfermedad, en cuanto a supervivencia y/o la calidad de vida, y que sea más efectivo si se aplica en fase de latencia que en fase sintomática?	El tratamiento se basa en la administración oral de biotina en su forma libre a lo largo de la vida. No se recomiendan restricciones dietéticas (excepto el consumo de huevo crudo). Los síntomas se resuelven con el tratamiento, salvo la hipoacusia, la atrofia óptica y el retraso del desarrollo intelectual, que habitualmente son irreversibles, especialmente si ha transcurrido un tiempo prolongado entre su inicio y la instauración del tratamiento. El cumplimiento del tratamiento precoz de los casos diagnosticados a través del cribado permitió un desarrollo somático y psicomotor normal. La biotina no presenta toxicidad conocida en las dosis recomendadas.	✓

Tratamiento	Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento
	¿Cuál es la atención sanitaria habitual que se ofrece a este problema de salud?	Se recomienda la realización de exploraciones oftalmológicas y audiológicas periódicas, y de evaluaciones anuales (con menor frecuencia en caso de déficit parcial) por un especialista en enfermedades metabólicas. En España, los programas de cribado se acompañan de unidades de diagnóstico y tratamiento a donde son dirigidos aquellos niños con resultados patológicos detectados en los programas, independientemente que presenten clínica o no.	✓
	El principal objetivo del cribado es mejorar la morbilidad del recién nacido sometido a la prueba. Debido a que el déficit de biotinidasa presenta una incidencia muy baja, es difícil la realización de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la eficacia de los programas de cribado. Además de que habrá un número insuficiente de pacientes para conseguir una adecuada potencia estadística, cabría plantearse también conflictos éticos debido al hecho de asignar pacientes a un grupo sin cribado conociendo las ventajas de la detección precoz de la enfermedad. Por estos motivos, la evidencia científica existente es de tipo observacional, tanto prospectiva como retrospectiva. Existe poca evidencia respecto a los posibles beneficios a largo plazo de los programas de cribado poblacional de errores congénitos del metabolismo.	El principal objetivo del cribado es mejorar la morbilidad del recién nacido sometido a la prueba. Debido a que el déficit de biotinidasa presenta una incidencia muy baja, es difícil la realización de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la eficacia de los programas de cribado. Además de que habrá un número insuficiente de pacientes para conseguir una adecuada potencia estadística, cabría plantearse también conflictos éticos debido al hecho de asignar pacientes a un grupo sin cribado conociendo las ventajas de la detección precoz de la enfermedad. Por estos motivos, la evidencia científica existente es de tipo observacional, tanto prospectiva como retrospectiva. Existe poca evidencia respecto a los posibles beneficios a largo plazo de los programas de cribado poblacional de errores congénitos del metabolismo.	✓
Programa de cribado	¿Existe evidencia científica de suficiente calidad sobre la eficacia del cribado en cuanto a reducción de la mortalidad o la morbilidad?	Evidencia procedente de la comparación en 2 estudios de pacientes diagnosticados a través del cribado y pacientes diagnosticados tras presentar clínica indican que los primeros presentaron con el tratamiento un desarrollo somático y psicomotor normal, y que solo los pacientes no diagnosticados en el cribado presentaron síntomas residuales. Un estudio comparó la evolución de un grupo de pacientes con déficit profundo de biotinidasa diagnosticados por cribado neonatal y otro tras presentar clínica. Los 25 niños diagnosticados en el cribado neonatal y tratados con biotina mostraron un desarrollo somático y psicomotor normal. Solo los 12 pacientes no diagnosticados en el cribado presentaron síntomas residuales, como problemas visuales y auditivos. En una serie de 18 pacientes con déficit profundo detectados a través de cribado, los pacientes que iniciaron tratamiento con biotina en las primeras 8 semanas de vida permanecieron asintomáticos a lo largo del seguimiento (2-13 años), con coeficiente intelectual dentro del rango de normalidad; 7 casos con inicio tardío o mal cumplimiento terapéutico permanecieron asintomáticos durante el seguimiento (7,5-12 años), pero 2 de ellos presentaban bajo coeficiente intelectual y 1, retraso en el desarrollo del lenguaje.	✓
	¿Los beneficios previstos superan los potenciales riesgos?	El balance entre el beneficio y el daño de un programa de cribado es difícil de establecer. Por una parte están los beneficios directos sobre los recién nacidos detectados, y verdaderos positivos, en los que la detección presintomática pueda reducir la morbilidad y las posibles discapacidades asociadas a esas enfermedades, consiguiendo mejorar con ello su pronóstico. Dada la baja prevalencia del déficit de biotinidasa, el número de recién nacidos beneficiados sería muy pequeño. Por otro lado, la evidencia sobre los beneficios es de baja calidad y a veces sólo se dispone de evidencia indirecta. Otra cuestión es que no se dispone de información sobre los resultados de la detección precoz a largo plazo, al no disponer de estudios de suficiente tiempo de seguimiento. Otros beneficios a valorar serían los familiares o sociales, aunque existe un consenso importante sobre los programas de cribado en el sentido de que su justificación debe basarse únicamente en el beneficio directo sobre el recién nacido. Por otra parte, los daños derivados de un programa de cribado se concentran en los falsos positivos de las pruebas, que generan ansiedad y preocupación en los padres mientras no se obtienen los resultados definitivos, y que pueden persistir incluso aunque no se confirme la enfermedad. Pero sobre todo, el principal daño es el posible sobrediagnóstico y sobretretamiento derivados de la detección de formas leves o asintomáticas (déficit parcial de biotinidasa) o de portadores del déficit profundo, que aumenta las posibilidades de producir daño a un número más elevado de recién nacidos y de sus familias, sin que reciban ningún beneficio de la detección precoz.	≈

	Principios de Cribado	Respuesta	Cumplimiento
	¿Cuál es la población diana definida?	Los programas de detección precoz de enfermedades metabólicas en periodo neonatal tienen como población objetivo todos los neonatos del área de referencia, siendo habitual que el programa se ofrezca a todos los hospitales y maternidades públicas y privadas, para garantizar el acceso a todos los neonatos.	✓
	¿Existe una evaluación económica del programa metodológicamente adecuada?	Existe un estudio coste-efectividad siguiendo las recomendaciones del Panel de Coste-Efectividad en Salud y Medicina de Estados Unidos de Norteamérica. El cribado del déficit de biotinidasa era coste-efectivo, y además redujo costes con respecto a no realizar el cribado.	✓
	El programa completo ¿es aceptable desde un punto de vista sanitario, social y ético?	Es posible asumir que los actuales programas de cribado desarrollados en nuestro país cuentan con gran aceptación, tanto por los profesionales como por el público en general. Por otra parte, es poco probable que la ampliación con la inclusión del déficit de biotinidasa añada nuevas cuestiones éticas, jurídicas o sociales a las ya abordadas previamente.	✓
Programa de cribado	¿Los resultados finales del programa están definidos y son medibles?	Los principales resultados de un programa de cribado de errores congénitos del metabolismo son los relativos a la reducción de la carga de la enfermedad (disminución de la mortalidad y morbilidad y aumento de la supervivencia y calidad de vida de las personas afectadas), que son medibles a partir del seguimiento de estos pacientes (principalmente realización periódica de exploraciones oftalmológicas y audiológicas periódicas, y de evaluaciones por un especialista en enfermedades metabólicas). Para ello resulta imprescindible contar con aplicaciones informáticas específicas, compuestas de bases de datos relacionadas, que permitan la grabación de los datos administrativos y de las pruebas de laboratorio y el análisis de los resultados del programa. Ello permitirá evaluar si las actividades o procesos desarrollados se ajustan a las necesidades de salud, tanto desde la perspectiva de la población como del sistema sanitario. Además, esta información servirá de ayuda para la medición de la consecución de objetivos, el establecimiento de prioridades y para la toma de decisiones. En el momento actual, existe heterogeneidad en la implantación de sistemas de información y en la medición de resultados en los programas de cribado de metabolopatías de las CC.AA.	✓
	¿Es el programa factible dentro del Sistema Nacional de Salud?	Este punto hace referencia a que debe existir una valoración explícita del impacto que el programa de cribado tendrá en el sistema de salud en que se va a integrar. Precisar, por tanto, de una evaluación de la infraestructura y los recursos, tanto materiales como humanos, que requerirá y de la capacidad del sistema para absorber la carga de trabajo derivada del programa. En el caso del déficit de biotinidasa, su implantación puede verse facilitada por la sencillez de la prueba de cribado, al utilizar la misma muestra de sangre de talón que en los programas de cribado neonatal existentes. Además, su impacto posterior al diagnóstico es pequeño debido a su baja incidencia.	✓

Fuente: elaboración propia. ✓: cumple el criterio; ✗: no cumple el criterio; =: lo cumple parcialmente.

7 Bibliografía

1. Wilson JM, Jungner YG. Principios y metodos del examen colectivo para identificar enfermedades. Bol Oficina Sanit Panam. 1968;65(4):281-393.
2. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Diagnóstico precoz. Epidemiología clínica Ciencia básica para la medicina clínica. México, D.F.: Editorial Médica Panamericana; 1991. p. 158-75.
3. UK National Screening Committe. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of screening programme [citado 4 dic 2012]. Disponible en: <http://www.screening.nhs.uk/criteria>.
4. Ministerio de Sanidad y Política Social. Documento Marco sobre Cribado Poblacional. Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública [Monografía en Internet]. Madrid:Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010. [citado 4 dic 2012]. Disponible en: http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/Cribado_poblacional.pdf.
5. Decision No 1295/1999/EC of the European Parliament and of the Council of 29 April 1999 adopting a programme of Community action on rare diseases within the framework for action in the field of public health (1999 to 2003) [Internet]. Bruselas; 1999. [citado 19 nov 2012]. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31999D1295:EN:HTML>.
6. Alfonso I, Charria G, Papazian O. Estado actual de la pesquisa neurometabolica neonatal. Med-Buenos Aires. [Article]. 2009;69(1):36-40.
7. Einöder Moreno M, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Parte I: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, homocistinuria, acidemia glutárica tipo I, acidemia isovalérica y deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga. Santiago de Compostela: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia; 2013.
8. Couce ML, Castineiras DE, Boveda MD, Bana A, Cocho JA, Iglesias AJ, et al. Evaluation and long-term follow-up of infants with inborn errors of metabolism identified in an expanded screening programme. Mol Genet Metab. 2011;104(4):470-5.

9. Thomason MJ, Lord J, Bain MD, Chalmers RA, Littlejohns P, Addison GM, et al. A systematic review of evidence for the appropriateness of neonatal screening programmes for inborn errors of metabolism. *J Public Health Med.* 1998 Sep;20(3):331-43.
10. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system. *Genet Med.* 2006;8 Suppl 1:1S-252S.
11. Lin ZL, Suzow JG, Fontaine JM, Naylor EW. A high throughput beta-globin genotyping method by multiplexed melting temperature analysis. *Mol Genet Metab.* 2004;81(3):237-43.
12. Wolf B. Worldwide survey of neonatal screening for biotinidase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 1991;14(6):923-7.
13. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis.* 2007 Aug;30(4):430-8.
14. Sahai I, Marsden D. Newborn Screening. *Crit Rev Clin Lab Sci.* [Review]. 2009;46(2):55-82.
15. Kury S, Ramaekers V, Bezieau S, Wolf B. Clinical utility gene card for: biotinidase deficiency. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(5).
16. Cowan TM, Blitzer MG, Wolf B. Technical standards and guidelines for the diagnosis of biotinidase deficiency. *Genet Med.* 2010;12(7):464-70.
17. 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.
18. Couce ML, Perez-Cerda C, Garcia Silva MT, Garcia Cazorla A, Martin-Hernandez E, Castineiras 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.
19. McVoy JR, Levy HL, Lawler M, Schmidt MA, Ebers DD, Hart PS, et al. Partial biotinidase deficiency: clinical and biochemical features. *J Pediatr.* 1990 Jan;116(1):78-83.
20. Suormala TM, Baumgartner ER, Wick H, Scheibenreiter S, Schweitzer S. Comparison of patients with complete and partial biotinidase deficiency: biochemical studies. *J Inherit Metab Dis.* 1990;13(1):76-92.

21. Wolf B. The neurology of biotinidase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2011;104(1-2):27-34.
22. Wolf B, Spencer R, Gleason T. Hearing loss is a common feature of symptomatic children with profound biotinidase deficiency. *J Pediatr.* 2002 Feb;140(2):242-6.
23. Pintos-Morell G. [Biotinidase deficiency: the two faces of metabolic screening]. *Med Clin (Barc).* 2011;137(11):497-9.
24. Ramaekers VT, Suormala TM, Brab M, Duran R, Heimann G, Baumgartner ER. A biotinidase Km variant causing late onset bilateral optic neuropathy. *Arch Dis Child.* 1992;67(1):115-9.
25. Wolf B, Pomponio RJ, Norrgard KJ, Lott IT, Baumgartner ER, Suormala T, et al. Delayed-onset profound biotinidase deficiency. *J Pediatr.* 1998;132(2):362-5.
26. Wolf B, Norrgard K, Pomponio RJ, Mock DM, McVoy JR, Fleischhauer K, et al. Profound biotinidase deficiency in two asymptomatic adults. *Am J Med Genet.* 1997 Nov 28;73(1):5-9.
27. 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 December;28(6):903-12.
28. Heard GS, Secor McVoy JR, Wolf B. A screening method for biotinidase deficiency in newborns. *Clin Chem.* 1984 Jan;30(1):125-7.
29. Thodi G, Schulpis KH, Molou E, Georgiou V, Loukas YL, Dotsikas Y, et al. High incidence of partial biotinidase deficiency cases in newborns of Greek origin. *Gene.* 2013 Jul 25;524(2):361-2.
30. Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS, Christensen M, Duno M, et al. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland - Experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol Genet Metab.* [Article]. 2012 Nov;107(3):281-93.
31. Juan-Fita MJ, Egea-Mellado JM, Gonzalez-Gallego I, Moya-Quiles MR, Fernandez-Sanchez A. Cribado neonatal ampliado en la Region de Murcia. Experiencia de tres anos. *Med Clin (Barc).* 2012 Dec 1;139(13):566-71.

32. Cowan TM, Kazerouni NN, Dharajiya N, Lorey F, Roberson M, Hodgkinson C, et al. Increased incidence of profound biotinidase deficiency among Hispanic newborns in California. *Mol Genet Metab.* 2012;106(4):485-7.
33. Lindner M, Gramer G, Haege G, Fang-Hoffmann J, Schwab KO, Tacke U, et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases--report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:44.
34. Nennstiel-Ratzel U, Lüders A, Blankenstein O, Ceglarek U, Ensenauer R, Klein J et al. National screening report Germany 2010. Oberschleißheim (Germany): Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening e.V.; 2012 jul. Report No.: DGNS-Report 2010.
35. Nennstiel-Ratzel U, Lüders A, Blankenstein O, Ceglarek U, Ensenauer R, Klein J et al. National screening report Germany 2009. Oberschleißheim (Germany): Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening e.V.; 2011 jul. Report No.: DGNS-Report 2009.
36. Nennstiel-Ratzel U, Lüders A, Blankenstein O, Ceglarek U, Ensenauer R, Klein J et al. National screening report Germany 2008. Oberschleißheim (Germany): Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening e.V.; 2010 Aug. Report No.: DGNS-Report 2008.
37. Nennstiel-Ratzel U, Lüders A, Blankenstein O, Ceglarek U, Ensenauer R, Klein J et al. National screening report Germany 2007. Oberschleißheim (Germany): Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening e.V.; 2009 jul. Report No.: DGNS-Report 2007.
38. Ohlsson A, Guthenberg C, Holme E, von Döbeln U. Profound biotinidase deficiency: a rare disease among native Swedes. *J Inher Metab Dis.* 2010; 33 Suppl 3:S175-80.
39. Loukas YL, Soumelas GS, Dotsikas Y, Georgiou V, Molou E, Thodi G, et al. Expanded newborn screening in Greece: 30 months of experience. *J Inher Metab Dis.* 2010; 33 Suppl 3:S341-8.
40. Tanzer F, Sancaktar M, Buyukkayhan D. Neonatal screening for biotinidase deficiency: results of a 1-year pilot study in four cities in central Anatolia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009;22(12):1113-6.
41. Sarafoglou K, Bentler K, Gaviglio A, Redlinger-Grosse K, Anderson C, McCann M, et al. High incidence of profound biotinidase deficiency

detected in newborn screening blood spots in the Somalian population in Minnesota. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32 Suppl 1:S169-73.

42. Luz Gdos S, Carvalho MD, Pelloso SM, Higarashi IH. [Prevalence of diseases diagnosed by the Program of Neonatal Screening in Maringa, Parana, Brazil: 2001-2006]. *Rev Gaucha Enferm.* 2008 Sep;29(3):446-53.
43. Lindner M, Abdoh G, Fang-Hoffmann J, Shabeck N, Al-Sayrafi M, Al-Janahi M, et al. Implementation of extended neonatal screening and a metabolic unit in the State of Qatar: developing and optimizing strategies in cooperation with the Neonatal Screening Center in Heidelberg. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(4):522-9.
44. Neto EC, Schulte J, Rubim R, Lewis E, DeMari J, Castilhos C, et al. Newborn screening for biotinidase deficiency in Brazil: biochemical and molecular characterizations. *Braz J Med Biol Res.* 2004 Mar;37(3):295-9.
45. Laszlo A, Schuller EA, Sallay E, Endreffy E, Somogyi C, Varkonyi A, et al. Neonatal screening for biotinidase deficiency in Hungary: Clinical, biochemical and molecular studies. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26(7):693-8.
46. Moslinger D, Stockler-Ipsiroglu S, Scheibenreiter S, Tiefenthaler M, Muhl A, Seidl R, et al. Clinical and neuropsychological outcome in 33 patients with biotinidase deficiency ascertained by nationwide newborn screening and family studies in Austria. *Eur J Pediatr.* 2001;160(5):277-82.
47. Pinto AL, Raymond KM, Bruck I, Antoniuk SA. [Prevalence study of biotinidase deficiency in newborns]. *Rev Saude Publica.* 1998 Apr;32(2):148-52.
48. Widhalm K, Wintersperger U, Bischof S, Brix R. Screening for biotinidase deficiency in Austria. *Screening.* 1995;4(2):71-8.
49. Havass Z. Neonatal screening for biotinidase deficiency in east-Hungary. *J Inherit Metab Dis.* 1991;14(6):928-31.
50. Dunkel G, Scriver CR, Clow CL, Melancon S, Lemieux B, Grenier A, et al. Prospective ascertainment of complete and partial serum biotinidase deficiency in the newborn. *J Inherit Metab Dis.* 1989;12(2):131-8.
51. Kennedy R, Girdwood RW, King MD. Neonatal screening for biotinidase deficiency. A pilot study in Scotland. *J Inherit Metab Dis.* 1989;12(3):344-5.

52. Burlina AB, Beghini R, Carcereri L, Colamaria V, Gaburro D. Neonatal screening for biotinidase deficiency - 2 years of experience. *Riv Ital Pediatr Ital J Pediatr*. 1989;15(2):157-60.
53. Perez-Cerda C, Martinez P, Merinero B, Rodriguezpombo P, Roman F, Garcia MJ, et al. Results of neonatal and selective screening for biotinidase deficiency *J Inherit Metab Dis*. 1987;10:296-8.
54. Yamaguchi A, Fukushi M, Arai O, Mizushima Y, Sato Y, Shimizu Y, et al. A simple method for quantification of biotinidase activity in dried blood spot and its application to screening of biotinidase deficiency. *Tohoku J Exp Med*. 1987 Aug;152(4):339-46.
55. Heard GS, Wolf B, Jefferson LG, Weissbecker KA, Nance WE, McVoy JR, et al. Neonatal screening for biotinidase deficiency: results of a 1-year pilot study. *J Pediatr*. 1986 Jan;108(1):40-6.
56. Shobha V, Tarey SD, Singh RG, Shetty P, Unni US, Srinivasan K, et al. Vitamin B(1)(2) deficiency & levels of metabolites in an apparently normal urban south Indian elderly population. *Indian J Med Res*. 2011;134:432-9.
57. Grier RE, Heard GS, Watkins P, Wolf B. Low biotinidase activities in the sera of patients with impaired liver function: evidence that the liver is the source of serum biotinidase. *Clin Chim Acta*. 1990;186(3):397-400.
58. Pabuccuoglu A, Aydogdu S, Bas M. Serum biotinidase activity in children with chronic liver disease and its clinical significance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34(1):59-62.
59. Baumgartner M, Suormala T. Biotin-responsive Disorders. En: Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter J, eds. *Inborn Metabolic Diseases: Springer Berlin Heidelberg*; 2012. p. 375-84.
60. Milankovics I, Kamory E, Csokay B, Fodor F, Somogyi C, Schuler A. Mutations causing biotinidase deficiency in children ascertained by newborn screening in Western Hungary. *Mol Genet Metab*. 2007;90(3):345-8.
61. Kwon C, Farrell PM. The magnitude and challenge of false-positive newborn screening test results. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000 Jul;154(7):714-8.

62. Tanzer F, Sancaktar M, Buyukkayhan D. Neonatal screening for biotinidase deficiency: results of a 1-year pilot study in four cities in central Anatolia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009 Dec;22(12):1113-6.
63. Burlina AB, Sherwood WG, Marchioro MV, Bernardina BD, Gaburro D. Neonatal screening for biotinidase deficiency in north eastern Italy. *Eur J Pediatr.* 1988 Apr;147(3):317-8.
64. Cowan TM, Kazerouni NN, Dharajiya N, Lorey F, Roberson M, Hodgkinson C, et al. Increased incidence of profound biotinidase deficiency among Hispanic newborns in California. *Mol Genet Metab.* 2012 Aug;106(4):485-7.
65. Sarafoglou K, Bentler K, Gaviglio A, Redlinger-Grosse K, Anderson C, McCann M, et al. High incidence of profound biotinidase deficiency detected in newborn screening blood spots in the Somalian population in Minnesota. *J Inherit Metab Dis.* 2009 Dec;32 Suppl 1:S169-73.
66. Widhalm K, Wintersperger U, Bischof S, Brix R. Screening for biotinidase deficiency in Austria. *Screening.* 1995;4(2):71-8.
67. Rinaldo P, Zafari S, Tortorelli S, Matern D. Making the case for objective performance metrics in newborn screening by tandem mass spectrometry. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2006;12(4):255-61.
68. Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, Koeberl DD, Weavil SD, Chaing SH, et al. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(1):76-85.
69. Weber P, Scholl S, Baumgartner ER. Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: relevance of newborn screening. *Dev Med Child Neurol.* 2004;46(7):481-4.
70. Moslinger D, Muhl A, Suormala T, Baumgartner R, Stockler-Ipsiroglu S. Molecular characterisation and neuropsychological outcome of 21 patients with profound biotinidase deficiency detected by newborn screening and family studies. *Eur J Pediatr.* 2003;162 Suppl 1:S46-9.

Anexos

Anexo 1. Principios del cribado

Principios del cribado postulados por Wilson y Jungner

- La enfermedad a cribar debe constituir un importante problema de salud.
- Debe existir un tratamiento aceptado para los pacientes en los que se identifica la enfermedad.
- Es preciso disponer de servicios de diagnóstico y tratamiento.
- Debe existir una fase de latencia o de síntomas iniciales.
- Debe disponerse de una prueba de cribado apropiada.
- La prueba debe ser aceptable para la población.
- Es necesario conocer debidamente el ciclo natural de la enfermedad (incluida la evolución desde la fase de latencia hasta la de enfermedad declarada).
- Se debe establecer una norma sobre las personas que deben tratarse como enfermos.
- El coste del programa de cribado (incluido el diagnóstico y tratamiento de los pacientes diagnosticados), debe estar económicamente equilibrado en relación con los posibles gastos totales de atención médica.
- El cribado debe tener continuidad, no ser un proyecto puntual.

Fuente: Wilson y Jungner (1)

Anexo 2. Criterios del UK *National Screening Committee* para la puesta en marcha de un programa de cribado

<p>Enfermedad</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Debe ser un problema de salud importante. • Deben conocerse suficientemente la epidemiología y la historia natural de la enfermedad (desde su periodo de latencia hasta las manifestaciones clínicas de la enfermedad) y debe existir un factor de riesgo, un marcador de la enfermedad, un periodo de latencia o una etapa sintomática inicial detectables. • En la medida de lo posible, deberían haberse puesto en marcha todas las intervenciones de prevención primaria coste-efectivas. • Si se identifican los portadores de una mutación como resultado del cribado, debe conocerse adecuadamente la historia natural del estatus de portador, incluyendo las implicaciones psicológicas.
<p>Prueba de cribado</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Debe existir una prueba de cribado sencilla, segura, precisa y válida. • Debe conocerse la distribución de los posibles resultados (valores) de la prueba en la población diana y debe establecerse un punto de corte adecuado. • La prueba debe ser aceptable para la población. • Debe existir un protocolo consensuado sobre las pruebas de confirmación diagnóstica y sobre las opciones disponibles para las personas con un resultado positivo en la prueba de cribado. • Si la prueba tiene como objetivo detectar mutaciones y no se pueden detectar todas las posibles mutaciones, deben establecerse con claridad los criterios utilizados para seleccionar el subgrupo de mutaciones que se van a cribar.
<p>Tratamiento</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Debe existir un tratamiento (o intervención) efectivo para los pacientes identificados en el cribado, con evidencia de que el tratamiento precoz consigue mejores resultados que el tratamiento en una fase posterior. • Debe existir un protocolo consensuado, basado en la evidencia científica, acerca del tratamiento adecuado y a qué personas se debe ofrecer. • Antes de participar en un programa de cribado, todos los profesionales sanitarios deben optimizar el manejo clínico de la enfermedad y los resultados en los pacientes.

<p>Programa de cribado</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Debe existir evidencia, procedente de ensayos clínicos aleatorios controlados de alta calidad, de la eficacia del programa de cribado para reducir la mortalidad o la morbilidad. Cuando el objetivo del cribado únicamente es dar asesoramiento a la persona para realizar una elección informada (por ejemplo: cribado de síndrome de Down o de portadores de fibrosis quística) debe existir evidencia, basada en estudios de alta calidad, de que la prueba de cribado mide los riesgos con exactitud. La información que se proporciona sobre la prueba y sus resultados debe ser útil y fácilmente comprensible para las personas que participan en el cribado. • Debe existir evidencia de que la totalidad del programa de cribado (prueba de cribado y pruebas de confirmación diagnóstica, tratamiento/intervención) es aceptable clínica, social y éticamente, tanto para los profesionales sanitarios como para la población general. • El beneficio del programa de cribado deberá ser más importante que el daño físico y psicológico (causado por la prueba de cribado, las pruebas de confirmación diagnóstica y el tratamiento). • El coste-oportunidad del programa de cribado (que incluye la prueba de cribado, el diagnóstico, el tratamiento, la organización, la formación y la garantía de calidad) debe estar económicamente equilibrado con relación al gasto total del Sistema de Salud (por ejemplo relación calidad-precio). Para evaluar este criterio deben realizarse análisis de coste-beneficio o de coste-efectividad y tener en cuenta el uso real de los recursos disponibles. • Deberían haberse considerado todas las demás opciones de manejo de la enfermedad (por ejemplo mejora de tratamiento, prestación de otros servicios) para garantizar que, con los recursos disponibles, no podría ponerse en marcha una intervención más coste-efectiva o aumentar las intervenciones realizadas en ese momento. • Debe existir un protocolo para dirigir y monitorizar el programa de cribado con unos estándares de garantía de calidad consensuados. • Antes del inicio del programa de cribado debe disponerse de personal e instalaciones adecuados para realizar la prueba de cribado, el diagnóstico, el tratamiento y la gestión del programa. • Debe existir información basada en la evidencia, que explique las consecuencias de las pruebas, las exploraciones, el tratamiento (pruebas de cribado y de confirmación diagnóstica, tratamiento, etc.), a disposición de los potenciales participantes, para ayudarles a tomar una decisión informada. • Debe preverse la posible presión pública para ampliar los criterios de elegibilidad, para reducir los intervalos de cribado y para aumentar la sensibilidad de las pruebas. Las decisiones sobre estos parámetros deberán justificarse científicamente ante la población general. • Si el cribado se realiza para detectar una mutación, el programa debe ser aceptable tanto para las personas identificadas como portadoras, como para sus familiares.
-----------------------------------	---

Fuente: UK National Screening Committee (3).

Anexo 3. Criterios del “Documento Marco sobre Cribado Poblacional” elaborado por la Ponencia de Cribado Poblacional con representación de todas las CC. AA. y ciudades autónomas.

<p>Enfermedad</p>	<p>1. Problema importante de salud: la enfermedad objeto de cribado debe ser un importante problema de salud pública en cuanto a carga de enfermedad, considerando la mortalidad, morbilidad, discapacidad y el coste social.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Es la enfermedad a cribar un importante problema de salud? ¿Cuáles son la carga de enfermedad, la incidencia, prevalencia, mortalidad y la discapacidad asociada? <p>2. Enfermedad bien definida y con historia natural conocida: la enfermedad debe estar bien definida, con criterios diagnósticos claros, y ser explícita la frontera de lo que se clasifica como enfermedad de lo que no lo es, con un criterio diagnóstico dicotómico.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿La enfermedad tiene criterios diagnósticos bien definidos? ¿Son los criterios independientes de la prueba de cribado? ¿Permiten una clasificación dicotómica de enfermedad/ausencia de enfermedad? ¿Se conoce bien la historia natural de la enfermedad? ¿Se conoce la probabilidad de los diferentes tipos de expresión clínica o fenotípica de la enfermedad? <p>3. Periodo de latencia detectable: debe existir un periodo de latencia detectable, con una duración suficiente como para que sea factible la realización del proceso de cribado completo. Este periodo de latencia debe cumplirse en la mayoría de los casos de la enfermedad (> 80%).</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Existe un periodo de latencia detectable presente en más del 80% de los casos y lo suficientemente largo como para que el programa de cribado pueda alcanzar el beneficio esperado con la intervención? ¿Existe un marcador o factor de riesgo detectable en el periodo de latencia? ¿La relación entre el marcador de riesgo y la enfermedad es directa y causal? <p>4. Intervenciones de prevención primaria coste-efectivas implantadas: los costes y beneficios del cribado, y las actividades de intervención derivadas, siempre se deben evaluar respecto a otras estrategias alternativas de control de la enfermedad.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Cuáles son las medidas de prevención y control de la enfermedad que están implantadas, y en qué grado? Las medidas de prevención primaria, que son coste-efectivas ¿están implantadas y evaluadas?
<p>Prueba de cribado</p>	<p>5. Prueba simple y segura: La prueba con la que se inicia el proceso de cribado debe ser en principio sencilla de realizar e interpretar.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Existe una prueba inicial de cribado simple y segura? ¿Existen estudios de calidad sobre su seguridad? ¿Están contempladas las medidas para minimizar los riesgos dentro del plan de calidad del programa? <p>6. Prueba válida, fiable y eficiente: La prueba debe ser válida, es decir, debe medir realmente aquello que se quiere medir. La validez incluye los conceptos de sensibilidad, especificidad y valor predictivo. Es importante seleccionar métodos que ofrezcan la menor tasa de falsos positivos posible, sin sacrificar el valor predictivo positivo. La prueba debe ser reproducible y fiable, es decir, debe existir una alta concordancia en su interpretación por uno o varios profesionales sanitarios. La prueba debe ser eficiente y que minimice los costes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Es la prueba válida, fiable y eficiente? ¿Cuáles son su sensibilidad y especificidad, y su comportamiento en la población diana? ¿Existe una curva ROC que ayude a determinar el punto de corte con mejor rendimiento diagnóstico? ¿Cuáles son sus valores predictivos previstos en la población diana, dada la prevalencia? ¿El índice de concordancia kappa para la prueba es mayor de 0,6? <p>7. Prueba aceptable: La prueba debe ser aceptable para la población diana, teniendo en cuenta la diversidad social y cultural, y las peculiaridades de grupos desfavorecidos o de población discapacitada.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Existen datos preliminares sobre la aceptabilidad de la prueba de cribado en la población diana (estudios piloto)? <p>8. Criterios para la selección de mutaciones a incluir: Si la prueba de cribado tiene como objetivo detectar mutaciones genéticas, los criterios que se han usado para seleccionar las mutaciones concretas que se van a incluir en las pruebas de cribado de entre todas las posibles, deben ser explícitos y claros.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Son los criterios para seleccionar las mutaciones a cribar explícitos? <p>9. Evidencia científica sobre el proceso diagnóstico y el tratamiento: Debe existir un acuerdo basado en la evidencia científica sobre el proceso diagnóstico a seguir en las personas con resultado positivo en la prueba de cribado y el tratamiento de las personas con diagnóstico definitivo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Existe acuerdo basado en la evidencia científica sobre el proceso diagnóstico y el tratamiento subsiguiente?

<p>Tratamiento</p>	<p>10. Existencia de un tratamiento más efectivo en fase presintomática: Debe existir evidencia científica de suficiente calidad que demuestre que la intervención terapéutica en una fase asintomática es más eficaz que la realizada en fase sintomática en cuanto a beneficio en la mortalidad prematura y/o en la calidad de vida.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Existe una intervención terapéutica o preventiva efectiva que suponga una mejora del pronóstico de la enfermedad, en cuanto a supervivencia y/o la calidad de vida, y que sea más efectivo si se aplica en fase de latencia que en fase sintomática? <p>11. Atención sanitaria habitual optimizada: El acceso a las pruebas diagnósticas de confirmación y al tratamiento debe estar previsto y ser posible en un tiempo corto.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Cuál es la atención sanitaria habitual que se ofrece a este problema de salud? ¿Existe una valoración sobre sus posibilidades de optimización?
<p>Programa de cribado</p>	<p>12. Evidencia de eficacia: La eficacia en la reducción del riesgo de mortalidad o morbilidad debe estar claramente demostrada, basado en estudios científicos de calidad.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Existe evidencia científica de suficiente calidad sobre la eficacia del cribado en cuanto a reducción de la mortalidad o la morbilidad? ¿Existe una evaluación por un organismo o agencia independiente experto en evaluación de tecnologías sanitarias? <p>13. Beneficio que supere los potenciales riesgos: Antes de introducir un programa de cribado es necesario evaluar el impacto previsto en términos de prevención de discapacidad o muerte prematura.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Los beneficios previstos superan los potenciales riesgos? ¿Están cuantificados los potenciales beneficios en cuanto a reducción relativa y absoluta del riesgo de muerte o discapacidad? Si es posible, ¿está cuantificado el impacto en cuanto a carga de enfermedad poblacional? ¿Hay una valoración de los potenciales riesgos, preferiblemente mediante técnicas cuantitativas? ¿Cuál es el número necesario de personas a cribar para evitar una muerte o ganar un año de vida? ¿Cuál es el porcentaje de falsos positivos respecto a los verdaderos positivos? <p>14. Población diana bien definida: Debe existir una población diana bien definida en la que se puedan identificar e invitar a todos los individuos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Cuál es la población diana definida? ¿Hay evidencias de que es el grupo en el que se espera la mejor relación beneficio/riesgo? ¿Existen sistemas de información fiables previstos para identificar e invitar a todas las personas? <p>15. Coste equilibrado: Debe existir una evaluación económica completa que permita conocer el impacto económico de todo el programa de cribado, con una metodología adecuada a cada caso concreto.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Existe una evaluación económica del programa metodológicamente adecuada? ¿Es el cribado una intervención coste-efectiva en el contexto del sistema sanitario y de otras intervenciones de control de la enfermedad? ¿El coste total del programa está cuantificado y es equilibrado respecto al gasto sanitario total? ¿Hay otras intervenciones de salud pública más coste-efectivas que no se hayan implantado y que tengan similar o mejor factibilidad? <p>16. Programa completo aceptable: El programa debe ser aceptable desde punto de vista clínico, social y ético. Todo el programa debe promover la equidad en el acceso y garantizar que no exacerba desigualdades existentes. Además de asegurar que se respeta la autonomía y confidencialidad.</p> <ul style="list-style-type: none"> • El programa completo ¿es aceptable desde un punto de vista sanitario, social y ético? ¿Existe una valoración de los aspectos e implicaciones éticas? <p>17. Evaluación y calidad: Hay que asegurar que los resultados finales a medir son accesibles y están acordados de antemano. Será requisito inexcusable contar con un sistema de información adecuado que permita su completa evaluación respecto al impacto en salud.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Los resultados finales del programa están definidos y son medibles? ¿Existe un sistema de información adecuado que permita su completa evaluación? <p>18. Programa factible dentro del Sistema Nacional de Salud: Debe existir una valoración explícita del impacto que el programa tendrá en el sistema de salud en que se va a integrar. Precizará una evaluación de la infraestructura y los recursos, tanto materiales como humanos, y de la capacidad del sistema para absorber la carga de trabajo derivada del programa.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Es el programa factible dentro del SNS? ¿Existe un estudio del impacto de la integración del programa en el Sistema Nacional de Salud? En este estudio, ¿están evaluadas las infraestructuras y recursos materiales y humanos necesarios?, ¿están contemplados los recursos actualmente dedicados al manejo y control de la enfermedad?, ¿se ha valorado la existencia de retrasos diagnósticos o terapéuticos que puedan afectar al pronóstico en el manejo de este problema de salud? ¿Están consideradas tanto las inversiones iniciales como los costes globales en un horizonte temporal, a medio y largo plazo?

Fuente: "Documento Marco sobre Cribado Poblacional"(4).

Anexo 4. Estrategias de búsqueda bibliográfica

Estrategia centrada en la epidemiología, características clínicas, morbi-mortalidad, diagnóstico y tratamiento del déficit de biotinidasa

Bases de datos especializadas en Revisiones sistemáticas, Informes de Agencias de ETS y GPC

HTA, DARE, NHS EED (CRD databases)

1. (biotinidase deficienc*) or (Multiple Carboxylase Deficiency Late-Onset) or (Multiple Carboxylase Deficiency Late Onset) or BTDD
2. epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence
3. #1 AND #2

Cochrane Library

1. MeSH descriptor: [Biotinidase Deficiency] explode all trees
2. (biotinidase deficienc*) or (Multiple Carboxylase Deficiency Late-Onset) or (Multiple Carboxylase Deficiency Late Onset) or BTDD:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3. #1 OR #2
4. epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence
5. #3 AND #4

Biblioteca Cochrane Plus

1. (biotinidase deficienc*) or (Multiple Carboxylase Deficiency Late-Onset) or (Multiple Carboxylase Deficiency Late Onset) or BTDD

2. epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence

3. #1 AND #2

Bases de Datos Generales

Medline (PubMed)

#1. “Biotinidase Deficiency”[Mesh] OR (biotinidase[TIAB] deficienc*[TIAB]) OR (Multiple[TIAB] Carboxylase[TIAB] Deficiency[TIAB] Late-Onset[TIAB]) OR (Multiple[TIAB] Carboxylase[TIAB] Deficiency[TIAB] Late[TIAB] Onset[TIAB]) OR
BTD

#2. epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence

#3. #1 AND #2

Embase (OVID)

1. *biotinidase deficiency/ OR (biotinidase deficienc* or Multiple Carboxylase Deficiency Late-Onset or Multiple Carboxylase Deficiency Late Onset or BTD).ti,ab.

2. (epidemiology or morbidity or mortality or “survival analysis” or “disease susceptibility” or “disease progression” or “natural history” or epidemiolog* or “genetic heterogeneity” or incidence or prevalence).mp.

3. #1 AND #2

Web of Science (WoK)

#1. Topic=(biotinidase deficienc* or Multiple Carboxylase Deficiency Late-Onset or Multiple Carboxylase Deficiency Late Onset or BTD) OR Title=(biotinidase deficienc* or Multiple Carboxylase Deficiency Late-Onset or Multiple Carboxylase Deficiency Late Onset or BTD)

#2. Topic=(epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR preva-

lence) OR Title=(epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence)

#3. #1 AND #2

Scopus (Elsevier)

#1. (TITLE-ABS-KEY biotinidase deficienc* or Multiple Carboxylase Deficiency Late-Onset or Multiple Carboxylase Deficiency Late Onset or BTD)) AND (TITLE-ABS-KEY(epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence).

Estrategia centrada en el cribado del déficit de biotinidasa (julio de 2013)

Bases de datos especializadas en Revisiones sistemáticas, Informes de Agencias de ETS y GPC

HTA, DARE, NHS EED (CRD databases)

1. (biotinidase deficienc*) or (Multiple Carboxylase Deficiency Late-Onset) or (Multiple Carboxylase Deficiency Late Onset) or BTD

2. MeSH DESCRIPTOR Biotinidase Deficiency EXPLODE ALL TREES

3. #1 OR #2

4. 4 MeSH DESCRIPTOR Mass Screening EXPLODE ALL TREES

5. MeSH DESCRIPTOR Neonatal Screening EXPLODE ALL TREES

6. (screen*)

7. #4 OR #5 OR #6

8 #3 AND #7

Cochrane Library

1. MeSH descriptor: [Biotinidase Deficiency] explode all trees
2. (biotinidase deficienc*) or (Multiple Carboxylase Deficiency Late-Onset) or (Multiple Carboxylase Deficiency Late Onset) or BTD:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3. #1 OR #2
4. MeSH descriptor: [Mass Screening] explode all trees
5. MeSH descriptor: [Neonatal Screening] explode all trees
6. screen*:ti,ab,kw
7. #4 OR #5 OR #6
8. #3 OR #7

Biblioteca Cochrane Plus

1. (biotinidase deficienc*) or (Multiple Carboxylase Deficiency Late-Onset) or (Multiple Carboxylase Deficiency Late Onset) or BTD
2. screen*:TA
3. #1 AND #2

Bases de Datos Generales

Medline (PubMed)

- #1. “Biotinidase Deficiency”[Mesh] OR (biotinidase[TIAB] deficienc*[TIAB]) OR (Multiple[TIAB] Carboxylase[TIAB] Deficiency[TIAB] Late-Onset[TIAB]) OR (Multiple[TIAB] Carboxylase[TIAB] Deficiency[TIAB] Late[TIAB] Onset[TIAB]) OR BTD
- #2. “Neonatal Screening”[Mesh]
- #3. “Mass Screening”[Mesh] OR screen*[TIAB]
- #4. “prevention and control” [Subheading]))))

#5. #2 OR #3 OR #4

#6. #1 AND #5

Embase (OVID)

1. *biotinidase deficiency/ OR (biotinidase deficienc* or Multiple Carboxylase Deficiency Late-Onset or Multiple Carboxylase Deficiency Late Onset or BTD).ti,ab.

2. mass screening/ or newborn screening/ 37992 Advanced Display

3. "screen*"ti,ab. 441133 Advanced Display

4. #2 or #3

5.

Web of Science (WoK) 102 ref

#1. Topic=(biotinidase deficienc* or Multiple Carboxylase Deficiency Late-Onset or Multiple Carboxylase Deficiency Late Onset or BTD) OR Title=(biotinidase deficienc* or Multiple Carboxylase Deficiency Late-Onset or Multiple Carboxylase Deficiency Late Onset or BTD)

#2. TS=(screen*) OR TI=(screen*)

#3. #1 AND #2

Scopus (Elsevier) 8 ref.

#1. (TITLE-ABS-KEY biotinidase deficienc* or Multiple Carboxylase Deficiency Late-Onset or Multiple Carboxylase Deficiency Late Onset or BTD))

Anexo 5. Niveles de evidencia de los estudios

Nivel de evidencia	
1 ⁺⁺	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1 ⁺	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1 ⁻	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
2 ⁺⁺	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o de casos y controles de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2 ⁺	Estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas bien realizadas con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2 ⁻	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Fuente: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (8)*.

Anexo 6. Tablas de evidencia

Estudio	Resultados
<p>Cita: Burlina et al. (1988).</p> <p>Lugar: Región de Véneto (noreste de Italia).</p> <p>Técnica: Determinación de la actividad de biotinidasa en muestra de sangre en papel mediante método colorimétrico semicuantitativo.</p> <p>Cohorte: 24 300 recién nacidos cribados en un período de 6 meses desde junio de 1986.</p> <p>Análisis confirmatorios: Actividad enzimática en suero mediante método colorimétrico cuantitativo.</p>	<p>Se detectó 1 caso de déficit profundo de biotinidasa. Tasa de detección 1:24 300. Tasa por 100 000 RN: 4.1.</p> <p>17 casos con actividad enzimática baja en un primer test, presentaron una actividad enzimática normal al repetir la prueba en una segunda muestra de sangre en papel. FN: 0 hasta la fecha de redacción del artículo.</p> <p>Actualización en un Addendum al final del artículo: 1 caso más con déficit parcial tras cribado de 30 300 RN. Tasa de detección: 1:15 150. Tasa por 100 000 RN: 6.6.</p> <p>Caso confirmado: tía materna muerta a los 8 meses tras cuadro de convulsiones durante 4 meses. Clínica a partir de los 2 meses de edad. Dermatitis en los pabellones auriculares, escasez de cabello, convulsiones multifocales difíciles de controlar con anticonvulsivantes, leve hipertonia y reflejos tendinosos profundos aumentados. Niveles normales de lactato, piruvato y aminoácidos en plasma y de aminoácidos en orina. Cromatografía en orina: niveles muy significativos de 2-oxiglutarato y un pico muy pequeño de 3-hidroxisovalerato. Recuperación completa tras 2-3 días de tratamiento con 10 mg de biotina diaria.</p> <p>Por dificultades técnicas se retrasó el análisis de la muestra obtenida para cribado hasta que la clínica era evidente.</p>
<p>Cita: Couce et al. (2011).</p> <p>Lugar: Galicia.</p> <p>Técnica: Determinación de la actividad de biotinidasa en muestra de sangre en papel mediante método colorimétrico semicuantitativo.</p> <p>Toma de muestra: Entre el 5º y el 8º día de vida hasta 2002 (incluido) y al 3º día desde entonces.</p> <p>Si los resultados eran claramente patológicos, el paciente era referido directamente a la unidad de diagnóstico y tratamiento de metabolopatías congénitas. Si los resultados eran positivos, pero no indicativos de enfermedad grave, se tomaba una segunda muestra. Si ésta era positiva, el paciente era referido a la unidad de diagnóstico.</p> <p>Cohorte: 210 165 RN cribados entre julio de 2000 y julio de 2010.</p> <p>Análisis confirmatorios: No especificado.</p>	<p>Se detectó 1 caso de déficit profundo y 6 casos de déficit parcial. Tasa de detección: 1:30 024. Tasa de detección déficit profundo: 1:210 165. Tasa de detección déficit parcial: 1:35 028. Tasa por 100 000 RN: 3.3. Tasa por 100 000 RN déficit profundo: 0.5. Tasa por 100 000 RN déficit parcial: 2.9.</p> <p>Mediana (rango) de actividad de biotinidasa: 18.7% (13.6-25) en los casos de déficit parcial; indetectable en el caso de déficit profundo.</p> <p>Punto de corte de la prueba de cribado: 0.20 unidades de absorbancia. 3 FP. 0 FN. VPP: 70%</p> <p>Período de seguimiento: media de 90 meses. Todos asimtomáticos al diagnóstico. Desarrollo psicomotor e intelectual normal. Asimtomáticos al final del seguimiento. 1 caso con déficit parcial presentó convulsiones mioclónicas que se resolvieron con la administración de biotina.</p>

Estudio	Resultados
<p>Cita: Cowan et al. (2012).</p> <p>Lugar: California.</p> <p>Técnica: Determinación de la actividad de biotinidasa en muestra de sangre en papel mediante método colorimétrico. Resultado positivo: actividad de biotinidasas 6.00ERU en una 1ª muestra o 6.01-10.0ERU en la 1ª muestra y en una nueva muestra.</p> <p>Cohorte: 2 061 609 RN cribados entre julio de 2007 y junio de 2011.</p> <p>51% hispanos, 27% caucásicos, 12% asiáticos, 5% negros, 5% otros (incluyendo indios americanos y de la isla del Pacífico).</p> <p>Análisis confirmatorios: Actividad enzimática en suero/plasma mediante método colorimétrico. Cuando fue posible se tomaron también muestras de control de los padres o individuos no relacionados para ayudar en la interpretación de los resultados.</p>	<p>Se detectaron 28 casos de déficit profundo y 37 casos de déficit parcial. Tasa de detección: 1:31 717. Tasa de detección déficit profundo: 1:73 629. Tasa de detección déficit parcial: 1:55 719. Tasa por 100 000 RN: 3.2. Tasa por 100 000 RN déficit profundo: 1.4. Tasa por 100 000 RN déficit parcial: 1.8.</p> <p>Media \pm desviación estándar de la actividad de biotinidasa en los casos de déficit profundo: 0.2 nmol/ml/min \pm 0.2 (normal en recién nacidos 4.3 \pm 0.7). Media \pm desviación estándar de la actividad de biotinidasa en los casos de déficit parcial: 1.3 \pm 0.4.</p> <p>11 FP: VPP: 85.5%.</p> <p>19 de los 28 casos de déficit profundo eran de origen hispano. Tasa de detección déficit profundo en hispanos: 1:57 900. Tasa de detección global en hispanos: 1:34 378.</p>
<p>Cita: Dunkel et al. (1989).</p> <p>Lugar: Quebec.</p> <p>Técnica: Determinación de la actividad de biotinidasa en muestra de sangre en papel mediante método colorimétrico semicuantitativo. Se usaron 3 controles: 1 con sangre de adulto sin enfermedad incubado en PABA, el 2º con sangre de adulto sin enfermedad incubado en buffer sin PABA, el 3º usando la mezcla de incubación sola sin muestra. Cuando el resultado fue púrpura pálido o color palizo las muestras se analizaron con método cuantitativo. Las muestras con absorbancia <0.20 se consideraron positivas. Los valores normales se establecieron a partir del análisis de las muestras de 300 recién nacidos en julio de 1986 (absorbancia media 0.59; intervalo de confianza al 95% 0.32-1.07).</p> <p>Cohorte: 163 000 RN cribados entre enero 1986 y diciembre 1987.</p> <p>Análisis confirmatorios: Actividad enzimática en suero. Se determinó la actividad media en adultos (AMA) a partir de 63 muestras de adultos seleccionados aleatoriamente. Los resultados en los individuos investigados y sus familiares se proporcionan como % de la AMA</p>	<p>Se detectaron 3 casos de déficit completo y 12 casos de déficit parcial. Tasa de detección: 1:10 867. Tasa de detección déficit profundo: 1:54 333. Tasa de detección déficit parcial: 1:13 583. Tasa por 100 000 RN: 9.2. Tasa por 100 000 RN déficit profundo: 1.8 (intervalo de confianza 95% 0.4-5.4). Tasa por 100 000 RN déficit parcial: 7.3. 137 FP: VPP: 9.9%.</p> <p>Se observó una variación estacional en la actividad de biotinidasa medida en las muestras en papel. En verano la absorbancia media fue 0.59 (n=300), mientras que en invierno fue 0.85.</p> <p>Periodo de seguimiento: media de 16.8 meses, rango 7-24 meses. Tratamiento con 10 mg de biotina oral al día. Sin clínica de déficit de biotinidasa. 10 tenían rash y pelo escaso, no modificados con el tratamiento con biotinidasa. En 1 lactante con déficit profundo se elevaron los niveles de amonio en sangre arterial 2 veces por encima del valor normal cuando se interrumpió el tratamiento con biotina de forma temporal. Ningún paciente con déficit parcial presentó clínica. Solo 25 de ellos recibieron tratamiento. Tampoco presentaron clínica 30 familiares en los que se detectó déficit parcial.</p> <p>Coste de cada test de cribado: 0.27\$ canadienses de 1987.</p> <p>Coste por cada caso de déficit completo detectado: 15 500\$.</p>

Estudio	Resultados
<p>Cita: Havassy et al. (1991).</p> <p>Lugar: Este de Hungría.</p> <p>Técnica: Determinación de la actividad de biotinidasa en muestra de sangre en papel mediante método colorimétrico. Color púrpura: existencia de actividad biotinidasa. No presencia de color: falta de actividad biotinidasa. En este caso se repitió la prueba en la misma muestra de sangre en papel; si nuevamente era positiva, se repitió en una nueva muestra de sangre en papel.</p> <p>Cohorte: 43 493 recién nacidos</p> <p>Análisis confirmatorios: Determinación de la actividad enzimática en suero (muestras frescas y congeladas) mediante método colorimétrico cuantitativo.</p> <p>La actividad media normal se determinó en una muestra de 19 controles.</p>	<p>Se detectaron 2 casos de déficit profundo. Tasa de detección: 1:21 746; intervalo de confianza al 95% (1:5759;1:76 577).</p> <p>Tasa por 100 000 RN: 4.6.</p> <p>En 251 individuos se precisó una 2ª prueba en la misma muestra de sangre en papel y en 61 se necesitó una nueva muestra de sangre en papel. Asintomáticos al diagnóstico: 1 de ellos tenía niveles de piruvato en sangre elevados.</p>
<p>Cita: Heard et al. (1986).</p> <p>Lugar: Virginia.</p> <p>Técnica: Determinación de la actividad de biotinidasa en muestra de sangre en papel mediante método colorimétrico semicuantitativo. Color púrpura: actividad biotinidasa normal. Las muestras anómalas fueron clasificadas en 3 grupos de acuerdo al color: púrpura pálido, púrpura muy pálido y color pajizo. En estos 3 supuestos se repitió la prueba en la misma muestra de sangre en papel una 2ª vez, y si fue necesario, una 3ª. En caso de obtener nuevamente un resultado anómalo, se repitió el test en una nueva muestra de sangre en papel. En caso de resultado anómalo, se realizó el análisis confirmatorio. Se determinó la precisión de la prueba a partir de diluciones de sangre total de un voluntario sano, con concentraciones de sangre total entre 0%-100% con incrementos del 10%. Todas las muestras con 10% de sangre total o menos fueron clasificadas como color pajizo y todas aquellas con 40% o más de sangre total, como normales. Las muestras con 30% de sangre se clasificaron en su mayoría como pálido y aquellas con 20% de sangre, como muy pálido o color pajizo.</p> <p>Cohorte: 81 243 recién nacidos cribados en 1984. 75% eran caucásicos.</p> <p>Análisis confirmatorios: Determinación de la actividad enzimática en muestra de suero recién congelado mediante método colorimétrico cuantitativo.</p>	<p>Se detectaron 2 casos (ambos caucásicos). Tasa de detección: 1:40 622; intervalo de confianza al 95% (1:12 000;1:240 000). Tasa de detección en caucásicos: 1:30 500; intervalo de confianza al 95% (1:9 000;1:180 000). Tasa por 100 000 RN: 2.5. Repetición de la prueba en la misma muestra de sangre en papel en el 0.77% del total. De ellos, se repitió la prueba en una nueva muestra de sangre en el 11%, lo que supone el 0.09% del total. Especificidad: 99.24% tras realizar una 1ª prueba. 99.92% tras repetir la prueba en la misma muestra de sangre en papel. >99.99% tras repetir el cribado en una 2ª muestra de sangre en papel. En este caso VPP 100%.</p> <p>No se detectaron FN; aunque hay que tener en cuenta que la clínica en el déficit de biotinidasa puede tardar en aparecer y cuando está presente puede no sospecharse la enfermedad. Coste del cribado: 24 centavos por RN. Se realizó estudio de los familiares de los casos detectados: 2 hermanos afectados de 1 de los casos.</p>

Estudio	Resultados																																			
<p>Cita: Juan Fita et al. (2012). Lugar: Región de Murcia. Técnica: Determinación de la actividad de biotinidasa en muestra de sangre en papel mediante método colorimétrico. Toma de muestra: al 3º día o a las 48 horas tras la ingesta. Cohorte: Nº de recién nacidos no especificado. Cribados en 2010. Análisis confirmatorios: Análisis de mutaciones en muestras de sangre. Realizado cuando los resultados de muestras de sangre impregnada en papel eran positivos en los análisis de 2 muestras consecutivas.</p>	<p>Se detectó 1 caso.</p>																																			
<p>Cita: Kennedy et al. (1989) (Short Report). Lugar: Escocia. Técnica: Determinación de la actividad de biotinidasa en muestra de sangre en papel mediante método colorimétrico semicuantitativo. Se usaron como controles muestras de casos conocidos de enfermedad procedentes de Nueva Zelanda y Escocia. Cohorte: 102 393 RN cribados desde diciembre de 1985 a julio de 1987. Análisis confirmatorios: No especificado.</p>	<p>No se detectó ningún caso. 628 (0,6% del total) resultados dudosos en la prueba inicial fueron negativos en una segunda prueba realizada a partir de la misma muestra de sangre en papel. Se analizaron 30 nuevas muestras de sangre en papel (0,03% del total) por resultado positivo o dudoso en la primera prueba y resultado positivo en la segunda. Todas fueron negativas. Coste: 8 p/test</p>																																			
<p>Cita: Kwon et al. (2000). Lugar: Estados Unidos de Norteamérica. Análisis de los resultados de cribado neonatal publicados por el CORN (Council of Regional Networks for Genetic Services)</p>	<table border="1" data-bbox="631 172 786 1044"> <thead> <tr> <th></th> <th>Resultados positivos</th> <th>Casos confirmados</th> <th>Sens (%)¹</th> <th>Esp (%)</th> <th>VPP (%)</th> <th>Tasa de detección (intervalo de confianza 95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1993</td> <td>308</td> <td>21</td> <td>100</td> <td>99,98</td> <td>6,80</td> <td>1:59 600 (1:41 300; 1:104 100)</td> </tr> <tr> <td>1994</td> <td>321</td> <td>19</td> <td>100</td> <td>99,98</td> <td>5,90</td> <td>1:67 100 (1:46 100; 1:123 200)</td> </tr> <tr> <td>1991</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>3,7</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1992</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>9,1</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>¹En los datos no constaban resultados falsos negativos; por tanto se asumió una sensibilidad del 100%. Tasa de detección media anual en el período 1991-1992= 1:107 668 Tasa de detección media anual en el período 1991-1994(cribado de 4 902 516 RN) = 1:80 369 Los autores atribuyen la variabilidad interanual del VPP al relativamente bajo número de resultados positivos de la prueba y al número relativamente pequeño de estados que incluyen el déficit de biotinidasa en sus programas de cribado. A pesar de esta variabilidad el VPP fue aproximadamente el doble del VPP que en el caso de la fenilcetonuria y más de 10 veces mayor que en el caso de la galactosemia.</p>		Resultados positivos	Casos confirmados	Sens (%) ¹	Esp (%)	VPP (%)	Tasa de detección (intervalo de confianza 95%)	1993	308	21	100	99,98	6,80	1:59 600 (1:41 300; 1:104 100)	1994	321	19	100	99,98	5,90	1:67 100 (1:46 100; 1:123 200)	1991					3,7		1992					9,1	
	Resultados positivos	Casos confirmados	Sens (%) ¹	Esp (%)	VPP (%)	Tasa de detección (intervalo de confianza 95%)																														
1993	308	21	100	99,98	6,80	1:59 600 (1:41 300; 1:104 100)																														
1994	321	19	100	99,98	5,90	1:67 100 (1:46 100; 1:123 200)																														
1991					3,7																															
1992					9,1																															
<p>Cita: Lazslo et al. (2003). Lugar: Hungría. Técnica: Determinación de la actividad de biotinidasa en muestra de sangre en papel mediante método colorimétrico semicuantitativo. Cohorte: 1 336 145 recién nacidos cribados desde 1989 a 2002. Análisis confirmatorios: Determinación de la actividad enzimática en suero (muestras frescas o congeladas) mediante método colorimétrico cuantitativo.</p>	<p>Se detectaron 58 casos. Tasa de detección: 1:23 036. Tasa por 100 000 RN: 4,3. En el artículo se recogen las características clínicas de 20 de los 58 casos. 6 de 11 casos de déficit profundo presentaron clínica en el momento del diagnóstico, que osciló entre 4 días y 7 semanas de edad. Todos permanecieron asintomáticos con el tratamiento con biotina, excepto 4 casos, para los que el cumplimiento terapéutico es cuestionable. Los 7 casos con déficit parcial presentaban síntomas leves en el momento del diagnóstico, a la edad de varias semanas o meses, y se resolvieron con el tratamiento con biotina.</p>																																			

Estudio	Resultados																																																																								
<p>Cita: Lindner et al. (2007). Lugar: Qatar. Técnica: Determinación de la actividad de biotinidasa en muestra de sangre en papel mediante método colorimétrico cuantitativo. Toma de muestra: Entre las 36 y las 72 horas de vida. Se recomendó tomar una nueva muestra cuando se tomaba la primera antes de las 36 horas, en prematuros (<32 semanas) y tras transusión de sangre. Cohorte: 25 214 RN cribados entre diciembre de 2003 y julio de 2006. Análisis confirmatorios: No especificado.</p>	<p>Se detectaron 2 casos. Tasa de detección: 1:12 607. Tasa por 100 000 RN: 7.9. Los autores atribuyen la alta tasa de detección a la elevada frecuencia de matrimonios con consanguinidad.</p>																																																																								
<p>Cita: Lindner et al. (2011). Lugar: Surcoeste de Alemania. Técnica: No especificada. Toma de muestra: Entre el 3º y 6º día de vida antes de 2002 y entre las 36 y 72 horas a partir de ese año. Cohorte: 1 084 195 RN cribados entre enero de 1999 y junio de 2009. Criterios mínimos para confirmación diagnóstica: Déficit enzimático en muestra de sangre seca y/o suero.</p>	<p>Se detectaron 9 casos. Tasa de detección: 1:120 466. Tasa por 100 000 RN: 0.8. FN conocidos: 0. Asintomáticos al diagnóstico: 7 recibieron tratamiento (de los otros 2 se desconoce). No presentaron clínica en el seguimiento (hubo 1 pérdida de seguimiento).</p>																																																																								
<p>Cita: Loeber et al. (2007). Lugar: Cribado en Europa en 2004 a partir de una encuesta a líderes de opinión de cada país, la mayoría miembros de la International Society for Neonatal Screening.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RN cribados</th> <th>Método</th> <th>Punto de corte (%)</th> <th>Tasa de rellamada (%)</th> <th>Casos confirmados</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Tasa por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Austria</td> <td>79 022</td> <td>C</td> <td>Visual</td> <td>0.014</td> <td>2</td> <td>1:39 511</td> <td>2.5</td> </tr> <tr> <td>Bélgica (Flandes)</td> <td>33 324</td> <td>C</td> <td>Sin datos</td> <td>Sin datos</td> <td>1</td> <td>1:33 324</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Bélgica (Valonia)</td> <td>44 651</td> <td>C</td> <td>10</td> <td>0.04-0.21</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Alemania</td> <td>726 973</td> <td>F, C</td> <td>30</td> <td>0.05</td> <td>16</td> <td>1:45 436</td> <td>2.2</td> </tr> <tr> <td>Italia</td> <td>105 471</td> <td>C</td> <td>Sin datos</td> <td>0.03</td> <td>1</td> <td>1:105 471</td> <td>0.9</td> </tr> <tr> <td>España</td> <td>20 420</td> <td>C</td> <td>Sin datos</td> <td>Sin datos</td> <td>1</td> <td>1:20 420</td> <td>4.9</td> </tr> <tr> <td>Suecia</td> <td>101 450</td> <td>E</td> <td>20</td> <td>0.004</td> <td>3</td> <td>1:33 817</td> <td>2.9</td> </tr> <tr> <td>Suiza</td> <td>75 842</td> <td>C</td> <td>Sin datos</td> <td>Sin datos</td> <td>1</td> <td>1:75 842</td> <td>1.3</td> </tr> </tbody> </table> <p>C=colorimétrico F=fluorimétrico E=enzimático Tasa de rellamada=% de RN referidos para confirmación diagnóstica</p>		RN cribados	Método	Punto de corte (%)	Tasa de rellamada (%)	Casos confirmados	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN	Austria	79 022	C	Visual	0.014	2	1:39 511	2.5	Bélgica (Flandes)	33 324	C	Sin datos	Sin datos	1	1:33 324	3	Bélgica (Valonia)	44 651	C	10	0.04-0.21				Alemania	726 973	F, C	30	0.05	16	1:45 436	2.2	Italia	105 471	C	Sin datos	0.03	1	1:105 471	0.9	España	20 420	C	Sin datos	Sin datos	1	1:20 420	4.9	Suecia	101 450	E	20	0.004	3	1:33 817	2.9	Suiza	75 842	C	Sin datos	Sin datos	1	1:75 842	1.3
	RN cribados	Método	Punto de corte (%)	Tasa de rellamada (%)	Casos confirmados	Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN																																																																		
Austria	79 022	C	Visual	0.014	2	1:39 511	2.5																																																																		
Bélgica (Flandes)	33 324	C	Sin datos	Sin datos	1	1:33 324	3																																																																		
Bélgica (Valonia)	44 651	C	10	0.04-0.21																																																																					
Alemania	726 973	F, C	30	0.05	16	1:45 436	2.2																																																																		
Italia	105 471	C	Sin datos	0.03	1	1:105 471	0.9																																																																		
España	20 420	C	Sin datos	Sin datos	1	1:20 420	4.9																																																																		
Suecia	101 450	E	20	0.004	3	1:33 817	2.9																																																																		
Suiza	75 842	C	Sin datos	Sin datos	1	1:75 842	1.3																																																																		

Estudio	Resultados
<p>Cita: Loukas et al. (2010).</p> <p>Lugar: Atenas.</p> <p>Técnica: Determinación de la actividad de biotinidasa en muestra de sangre en papel mediante método colorimétrico semicuantitativo hasta febrero de 2009 y desde entonces mediante un fluoroinmunoensayo semicuantitativo.</p> <p>Para el control de calidad se usaron materiales proporcionados por los fabricantes del kit. Además periódicamente se analizaron muestras para control de calidad externo.</p> <p>Toma de muestra: A las 72 horas de vida. En algunos casos, sobre todo de RN ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos, se tomaron antes de los 3 días (por ejemplo, previo al inicio de tratamiento antibiótico o de nutrición parenteral, principalmente en el 1º día de vida; en estos casos se tomó una nueva muestra antes del alta).</p> <p>En RN pretérmino (<32 semanas de edad gestacional) se tomó una segunda muestra después de los 10 días de vida.</p> <p>Cohorte: 45 000 RN cribados entre julio de 2007 y diciembre de 2009.</p> <p>Análisis confirmatorios: Prueba de 1º nivel: método colorimétrico/ELISA.</p> <p>Prueba de 2º nivel: secuenciación del gen.</p>	<p>Se detectó 1 caso de déficit profundo y 5 casos de déficit parcial. Tasa de detección: 1:7500. Tasa de detección déficit profundo: 1:45 000. Tasa de detección déficit parcial: 1:9000. Tasa por 100 000 RN: 13.3. Tasa por 100 000 (déficit profundo): 2.2. Tasa por 100 000 (déficit parcial): 11.1. El diagnóstico se estableció de acuerdo a los niveles del kit comercial.</p> <p>FP: 12. No FN conocidos.</p>
<p>Cita: Lund et al. (2012).</p> <p>Lugar: Dinamarca, Islas Feroe, Groenlandia.</p> <p>Técnica: Determinación de la actividad de biotinidasa en muestra de sangre en papel mediante método colorimétrico semicuantitativo. En caso de resultado anómalo (punto de corte <30%) se repitió la prueba en la misma muestra (punto de corte de la 2ª prueba <20%).</p> <p>Toma de muestra: A los 2-3 días de vida.</p> <p>En los RN pretérmino se repitió el cribado a las 32 semanas de edad gestacional.</p> <p>Cohorte: 140 565 RN cribados entre febrero de 2009 y marzo de 2011.</p> <p>Análisis confirmatorios: Ácidos orgánicos en orina mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas, determinación enzimática, análisis genético.</p>	<p>Se detectaron 3 casos. Tasa de detección (déficit profundo): 1:46 855. Tasa por 100 000 RN (déficit profundo): 2.1. FP: 7 (solo se consideraron VP aquellos con actividad de biotinidasa <10% de la media de valores normales). FN conocidos: 0. Todos asintomáticos al diagnóstico. Todos sin secuelas significativas al final del seguimiento.</p>
<p>Cita: Luz et al. (2008).</p> <p>Lugar: Maringá (Estado de Paraná, Brasil).</p> <p>Técnica: No especificado.</p> <p>Toma de muestra: A las 48 horas.</p> <p>Cohorte: 20 529 recién nacidos cribados entre 2001 y 2006.</p> <p>Análisis confirmatorios: No especificado.</p>	<p>Se detectaron 3 casos. Tasa de detección: 1:6843. Tasa por 100 000 RN: 14.6.</p>

Estudio	Resultados
<p>Cita: Milankovics et al. (2007). Lugar: Oeste de Hungría. Técnica: No especificado. Cohorte: Más de 950 000 RN cribados entre 1989 y junio de 2006. Análisis confirmatorios: Determinación de la actividad de biotinidasa mediante método colorimétrico cuantitativo. Secuenciación del gen de biotinidasa.</p>	<p>Se detectaron 48 casos (11 casos de déficit profundo y 37 de déficit parcial). Incidencia en Hungría: 1:85 000 para déficit profundo. 1:26 000 para déficit parcial. 1: 20 000 en conjunto.</p>
<p>Cita: Möslinger et al. (2001). Lugar: Austria. Técnica: Determinación de la actividad de biotinidasa en muestra de sangre en papel mediante método colorimétrico semicuantitativo. En caso de resultado positivo, se pedía una nueva muestra de sangre en papel. Cohorte: 1 076 501 RN cribados entre enero de 1986 y enero de 1998. Análisis confirmatorios: Determinación de la actividad enzimática en plasma mediante método colorimétrico cuantitativo. En los casos con déficit profundo, adicionalmente se midió la actividad de biotinidasa mediante cromatografía líquida de alta resolución (límite de detección de 0.1% del valor control medio).</p>	<p>Se detectaron 18 casos de déficit profundo y 12 casos de déficit parcial. Tasa de detección: 1:35 883. Tasa de detección déficit profundo: 1:59 806. Tasa de detección déficit parcial: 1:89 708. Tasa por 100 000 RN: 2.8. Tasa por 100 000 RN déficit profundo: 1.7. Tasa por 100 000 RN déficit parcial: 1.1. Tasa de rellamada: 0.18%. Tratamiento con 10mg/día de biotina oral en caso de déficit profundo. Todos los casos con actividad de biotinidasa >1% estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico (a las 4-8 semanas de vida). 3 de 5 casos con actividad de biotinidasa <1% habían presentado clínica o alteraciones bioquímicas. Los 12 casos que iniciaron tratamiento en las 8 primeras semanas de vida permanecieron asintomáticos a la edad del último seguimiento (1.5-10 años). En 8 de los 9 casos con un inicio tardío del tratamiento (incluye casos detectados a través del estudio de familiares¹ de los casos detectados por cribado) o sin cumplimiento terapéutico, se valoró el coeficiente intelectual; en el seguimiento (1-21 años) 2 presentaron un coeficiente intelectual 2 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media, en 1 era 1 DE por debajo de la media y 1 presentaba retraso en el desarrollo del habla. Se realizaron potenciales evocados auditivos y visuales en 5 de estos 9 casos y las latencias fueron normales. Se hizo seguimiento a 10 de los 12 casos con déficit parcial. Todos permanecieron asintomáticos a los 2.5-10 años de edad. Según los autores, la incidencia relativamente alta de déficit profundo se debe principalmente a la alta proporción de pacientes de origen turco o del sureste de Europa. Se pudo estudiar a los padres y hermanos de 15 de los 18 casos de déficit profundo y a 7 de los 12 casos de déficit parcial. Se detectaron 3 casos asintomáticos de déficit profundo (un padre de 21 años y 2 hermanos de 4 y 14 años) en las familias de 2 RN con déficit profundo.</p>
<p>Cita: Neto et al. (2004). Lugar: Brasil. Técnica: Determinación de la actividad de biotinidasa en muestra de sangre en papel mediante método colorimétrico cualitativo. Toma de muestra: A los 2-30 días de vida (mediana de 13 días). Cohorte: 225 136 RN cribados entre octubre de 1995 y noviembre de 1999. Análisis confirmatorios: Determinación de la actividad enzimática en suero mediante método colorimétrico cuantitativo. En los casos con actividad enzimática <30% de la actividad normal media se solicitó muestra de sangre para secuenciación del gen de biotinidasa.</p>	<p>272 positivos en el cribado inicial. De estos, se recibieron muestras de suero para la determinación cuantitativa de 240 RN. De los 240, 36 tuvieron actividad enzimática $\leq 30\%$ (<10% en 14 casos y entre 10-30% en 22). De los 36, se recibieron muestras de sangre para análisis genético en 21 casos. De los 21, se confirmó la existencia de genotipo de déficit profundo en 3 casos y déficit parcial en 10. Además, 1 caso de homocigosis para déficit parcial y 4 de heterocigosis para déficit parcial o profundo. En 3 casos no se encontró alteración. Tratamiento con biotina, tanto de los casos con déficit profundo como con déficit parcial. Todos permanecieron asintomáticos con el tratamiento. Alta tasa de falsos positivos, que los autores atribuyen a problemas en la toma y conservación de las muestras hasta su análisis.</p>

Estudio	Resultados
<p>Cita: Ohlsson et al. (2010).</p> <p>Lugar: Suecia.</p> <p>Técnica: Determinación de la actividad de biotinidasa en muestra de sangre en papel mediante método fluorimétrico semicuantitativo. El punto de corte se fijó inicialmente en el 25% de la actividad media de las muestras analizadas ese mismo día, pero en 2006 se bajó al 20% para disminuir la tasa de falsos positivos.</p> <p>Cohorte: 637 452 recién nacidos cribados entre 2002 y 2008.</p> <p>Análisis confirmatorios: Determinación de la actividad enzimática en suero mediante método fluorimétrico cuantitativo.</p>	<p>Se detectaron 5 casos con déficit profundo y 7 casos con déficit parcial. Tasa de detección: 1:53 121. Tasa de detección déficit profundo: 1:127 490. Tasa de detección déficit parcial: 1:91 065. Tasa por 100 000 RN: 1.9. Tasa por 100 000 RN déficit profundo: 0.8. Tasa por 100 000 RN déficit parcial: 1.1.</p> <p>Tratamiento del déficit parcial y el déficit profundo con 5-10 mg de biotina oral/día.</p> <p>En 3 de los 5 casos con déficit profundo había consanguinidad y eran de origen africano o de Oriente Medio. El único sintoma que posiblemente se debía al déficit de biotinidasa era sequedad de piel.</p> <p>De los 7 casos con déficit parcial había consanguinidad en 1 y 5 eran de origen sueco.</p> <p>A partir de la tasa de detección de déficit profundo obtenida en este estudio se decidió la inclusión del déficit de biotinidasa en el programa de cribado neonatal sueco.</p> <p>Los autores recomiendan la investigación de familiares cuando se diagnostica un caso índice.</p>
<p>Cita: Pérez-Cerdá et al. (1987).</p> <p>Lugar: España.</p> <p>Técnica: Determinación de la actividad de biotinidasa en muestra de sangre en papel mediante método colorimétrico semicuantitativo. Si en esta primera prueba el color obtenido era púrpura pálido o color pajá, se repetía la prueba en la misma muestra de sangre en papel. Si el resultado de esta 2ª prueba, e incluso de una 3ª, volvía a ser positivo, se repetía en una nueva muestra de sangre en papel.</p> <p>Cohorte: 45 000 RN cribados entre septiembre de 1985 y junio de 1986.</p> <p>Análisis confirmatorios: Determinación de la actividad enzimática en suero mediante método colorimétrico cuantitativo.</p>	<p>Tasa de falsos positivos tras una segunda muestra de sangre en papel: 0.3% del total de la población cribada.</p> <p>Se realizó la determinación de la actividad enzimática en suero de 6 RN. Se detectaron 4 casos de déficit parcial. Tasa de detección: 1:11 250. Tasa por 100 000 RN: 8.9.</p> <p>Sin clínica al diagnóstico.</p> <p>Tratamiento con 5mg/día de biotina</p>
<p>Cita: Pinto et al. (1998).</p> <p>Lugar: Estado de Paraná (Brasil).</p> <p>Técnica: Determinación de la actividad de biotinidasa en muestra de sangre en papel mediante método colorimétrico semicuantitativo. Se consideraron valores anormales cuando la coloración fuese inferior a la del patrón visual correspondiente al 25 % del valor normal. Si en esta primera prueba el resultado era anormal, se repetía la prueba en la misma muestra de sangre en papel. Si el resultado de esta 2ª prueba volvía a ser positivo, se repetía en una nueva muestra de sangre en papel.</p> <p>Cohorte: 125 000 recién nacidos cribados en un periodo de 8 meses.</p> <p>Análisis confirmatorios: Determinación de la actividad enzimática en suero mediante método colorimétrico cuantitativo.</p>	<p>La tasa de realización de una 2ª prueba varió entre 0.5% y 0.9% del total de pruebas realizadas al mes.</p> <p>Tasa de reclamada para una nueva muestra de sangre en papel: 0.17%. En el 30% de estos 212 casos, no se obtuvo esta nueva muestra. Se consideraron falsos positivos, los casos con resultados normales en la 2ª muestra de sangre en papel.</p> <p>FP=147. VP=2. Se detectó 1 caso de déficit profundo y 1 caso de déficit parcial. Tasa de detección: 1:62 500. Tasa de detección déficit profundo: 1:125 000. Tasa de detección déficit parcial: 1:125 000. Tasa por 100 000 RN: 1.6.</p> <p>Tasa por 100 000 RN déficit profundo: 0.8. Tasa por 100 000 RN déficit parcial: 0.8.</p> <p>Sensibilidad calculada en artículo: 100%. Especificidad calculada en artículo: 99.88%. Los 2 casos permanecían asintomáticos al diagnóstico (41 días de vida en el caso con déficit profundo y 60 días en el caso con déficit parcial). Tratamiento con biotina en ambos casos (10 mg/día en el caso con déficit profundo y 5 mg/día en el caso con déficit parcial).</p> <p>Asintomáticas durante el seguimiento. La relación coste/beneficio del programa se consideró satisfactoria.</p>

Estudio	Resultados
<p>Cita: Programa gallego de cribado de metabopatías (2010).</p> <p>Lugar: Galicia.</p> <p>Toma de muestra: Tercer día de vida, tras 48 horas de iniciar la alimentación proteica. De no ser posible, realizarla lo antes posible a partir del 3º día.</p> <p>Hasta diciembre de 2002 se recomendaba tomar la muestra entre el 5º y el 8º día de vida.</p> <p>Cita: Saratoglou et al. (2009).</p> <p>Lugar: Minnesota (Estados Unidos de Norteamérica).</p> <p>Técnica: Determinación de la actividad de biotinidasa mediante método colorimétrico. Se consideró positivo si en la 1ª prueba la actividad de biotinidasa era <10% o si en 2 pruebas la actividad de biotinidasa estimada era del 10-25%.</p> <p>Cohorte: 264 727 RN cribados entre octubre de 2004 y mayo de 2008.</p> <p>Análisis confirmatorios: Determinación de la actividad enzimática y análisis genético.</p>	<p>Se detectaron 6 casos de déficit profundo y 15 de déficit parcial en el período 1995-2010. Tasa de detección déficit profundo: 1:79 795. Tasa de detección déficit parcial: 1:30 509.</p> <p>Se detectaron 5 casos de déficit profundo y 26 casos de déficit parcial. Tasa de detección: 1:8540. Tasa de detección déficit profundo: 1:52 945. Tasa de detección déficit parcial: 1:10 182. Tasa por 100 000 RN: 11.7. Tasa por 100 000 RN déficit profundo: 1.9. Tasa por 100 000 RN déficit parcial: 9.8. FP: 9</p> <p>Asintomáticos en el momento del diagnóstico. En el análisis de ácidos orgánicos en orina y de electrolitos, 3 casos de déficit parcial presentaban una leve aumento de la excreción de piruvato.</p> <p>Tratamiento con 10 mg/día de biotina tanto de los casos de déficit parcial como de los casos de déficit profundo, que se inició dentro de las 2 primeras semanas de vida.</p> <p>2 pacientes con déficit profundo presentaron síntomas durante el seguimiento, aunque no está claro si relacionados directamente con el déficit enzimático. Ambos presentaron irritabilidad y vómitos posprandiales durante los 2 primeros meses de vida; uno de ellos presentaba un retraso en el vaciamiento gástrico, y el otro presentaba un colon derecho largo y redundante (se descartó enfermedad de Hirschsprung). En ambos los síntomas cedieron en el mes siguiente sin necesidad de tratamiento médico. Ambos tenían el mismo genotipo de biotinidasa.</p> <p>De los 5 casos de déficit profundo, 4 eran de origen somali y 1 de origen indio/pakistani (La población inmigrante somali suponía en el momento del estudio <1% de la población total de Minnesota).</p>
<p>Cita: Tanzer et al. (2009).</p> <p>Lugar: Anatolia central (Turquía).</p> <p>Técnica: Determinación de la actividad de biotinidasa en muestra de sangre en papel mediante método colorimétrico semicuantitativo.</p> <p>Si el resultado era anómalo en una 2ª prueba, se solicitaba una 2ª muestra de sangre en papel.</p> <p>Cohorte: 34 378 RN cribados durante 1 año desde febrero de 2006.</p> <p>Análisis confirmatorios: Determinación de la actividad enzimática en suero mediante método cuantitativo.</p>	<p>Se detectó 1 caso de déficit parcial (fue el único caso con resultado positivo en la 2ª muestra de sangre en papel). Tasa de detección: 1:34 378. Tasa por 100 000 RN: 2.9. Se consideraron falsos positivos, los casos con resultados normales en la 2ª muestra de sangre en papel. FP (según artículo): 0.09%.</p> <p>El análisis de confirmación se retrasó por no acudir el paciente a la cita. Se presentó a los 18 meses de edad con debilidad, retraso en el desarrollo e incapacidad para caminar. Presentó clínica a partir de los 4 meses de edad. Después de un episodio de fiebre con tos y vómito, se redujo la ganancia ponderal. Presentó enlentecimiento en los movimientos. Al final del primer año mostraba poco interés en el entorno. En la exploración física, hipotonía y retraso del crecimiento, con retraso en el desarrollo de habilidades motoras y del habla. Analítica sanguínea a los 18 meses: normal. Exploración oftalmológica y auditiva normal. Inició tratamiento con 10 mg/día de biotina. De acuerdo con la familia, se resolvió la sintomatología. A los 2.5 años hablaba y caminaba, aunque con ligero retraso.</p>
<p>Cita: Thodi et al. (2013).</p> <p>Lugar: Grecia.</p> <p>Técnica: Determinación de la actividad de biotinidasa en muestra de sangre en papel mediante método colorimétrico semicuantitativo.</p> <p>Toma de muestra: A los 3-4 días de edad. En prematuros, en el 1º día de vida y después de 5 días en una nueva muestra de sangre en papel.</p> <p>Cohorte: 63 119 recién nacidos.</p> <p>Análisis confirmatorios: Determinación de la actividad enzimática en suero mediante cromatografía líquida de alta eficacia. Análisis de mutaciones en el gen de biotinidasa.</p>	<p>Se detectaron 14 casos de déficit parcial. Tasa de detección: 1:4509. Asintomáticos al diagnóstico, resultados de laboratorio, hemograma y función hepática normales. Tratamiento con 10 mg/día de biotina.</p>

Estudio	Resultados
<p>Cita: Widhalm et al. (1995).</p> <p>Lugar: Cribado neonatal en Austria.</p> <p>Técnica: Determinación de la actividad de biotinidasa en muestra de sangre en papel mediante método colorimétrico semicuantitativo. En caso de resultado positivo, se repitió la prueba en la misma muestra de sangre en papel.</p> <p>Cohorte: 531 331 recién nacidos cribados entre 1986 y 1991.</p> <p>Análisis confirmatorios: Determinación de la actividad enzimática en muestra de plasma.</p>	<p>El 0.3% tuvieron un resultado positivo o dudoso en la primera prueba y se hizo una nueva prueba en la misma muestra de sangre en papel. En 78 (0.01% del total), el resultado de esta prueba fue positivo. Se obtuvieron muestras de plasma de 67 de estos 78 RN.</p> <p>Se detectaron 6 casos de déficit profundo y 9 casos de déficit parcial. En 2 de los casos de déficit profundo, la actividad enzimática en determinaciones sucesivas aumentó para situarse en el rango del déficit parcial (10-30%). Tasa de detección: 1:35 422. Tasa de detección déficit profundo: 1:88 555. Tasa de detección déficit parcial: 1:59 037. Tasa por 100 000 RN: 2.8. Tasa por 100 000 RN déficit profundo: 1.1. Tasa por 100 000 RN déficit parcial: 1.7. Asintomáticos al diagnóstico. Elevación de piruvato y/o lactato en 8 de los 15. Tratamiento con biotina de los casos con déficit profundo. Se determinó la actividad de biotinidasa en el suero de los padres y hermanos de los casos detectados. Se detectaron 2 casos de déficit profundo, hermanos de una misma familia, de 14 y 4 años de edad; 1 de ellos asintomático y el otro con un coeficiente intelectual de 82.</p>
<p>Cita: Yamaguchi et al. (1987).</p> <p>Lugar: Sapporo (Japón).</p> <p>Técnica: Determinación de la actividad de biotinidasa en muestra de sangre en papel mediante método colorimétrico cuantitativo. Previamente se determinó la distribución de valores de actividad de biotinidasa en RN sin déficit. Si la actividad de biotinidasa era <1.0 pmole/min/disc. se repitió la prueba en la misma muestra de sangre en papel. Si la actividad en esta 2ª prueba era <0.6 pmole/min/disc o la absorbancia era <0.05, se repitió la prueba en una nueva muestra de sangre en papel.</p> <p>Cohorte: 18 945 RN cribados entre septiembre de 1985 y agosto de 1986.</p> <p>Análisis confirmatorios: Determinación de la actividad enzimática en suero mediante método colorimétrico cuantitativo.</p>	<p>Se repitió la prueba en 38 muestras de sangre en papel (0.2% del total). Se solicitó una nueva muestra de sangre en papel en 6 ocasiones (0.03% del total), en las que se obtuvieron resultados normales.</p> <p>No se detectaron casos.</p>

