

Sistema SEEKER para el cribado de las enfermedades por depósito lisosomal

SEEKER System for the screening of lysosomal storage diseases

Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes

SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL



Red Española de Agencias de Evaluación
de Tecnologías y Productos de Salud (RedETS)



Gobierno
de Canarias

Sistema SEEKER para el cribado de las enfermedades por depósito lisosomal

SEEKER System for the screening of lysosomal storage diseases

Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes

SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Sistema SEEKER para el cribado de las enfermedades por depósito lisosomal. Lidia García Pérez, Estefanía Herrera Ramos, Ana Toledo Chávarri, Felicitas Díaz-Flores Estévez, María Sala Serra, Pedro Serrano Aguilar – Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud. – 58 p.; 24 cm.

NIPO: 133-20-051-X

1. Enfermedad por depósito lisosomal 2. Cribado neonatal 3. Tecnología emergente
4. Enfermedad de Pompe 5. Enfermedad de Fabry 6. Enfermedad de Gaucher 7. Mucopolisacaridosis tipo I
I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

Autoría: Lidia García Pérez, Estefanía Herrera Ramos, Ana Toledo Chávarri, Felicitas Díaz-Flores Estévez, María Sala Serra, Pedro Serrano Aguilar
Documentalista: Estefanía Herrera Ramos

Este documento es una ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes. Su objetivo es proporcionar la información disponible que permita que la evaluación pueda llevarse a cabo en una fase temprana de la aparición de una técnica, tecnología o procedimiento, que se prevé va a tener impacto en la calidad de vida y en el sistema sanitario. Se contribuye así a facilitar la toma de decisiones sobre la incorporación de las tecnologías nuevas y emergentes en el sistema sanitario, cuando corresponda llevarla a cabo.

Este documento ha sido realizado por el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social para el desarrollo de las actividades del Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 15 de noviembre de 2018, conforme al Acuerdo de Consejo de Ministros de 7 de diciembre de 2018.

Para citar este informe: García Pérez L, Herrera Ramos E, Toledo Chávarri A, Díaz-Flores Estévez F, Sala Serra M, Serrano Aguilar P. Sistema SEEKER para el cribado de las enfermedades por depósito lisosomal. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2018. Informes de tecnologías emergentes; Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Información dirigida a gestores y profesionales sanitarios.

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de este informe. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del Servicio de Evaluación.

Los autores de este informe quieren expresar su agradecimiento a Carlos González por su apoyo técnico, y a la empresa Baebies, Inc. por la información facilitada.

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

Fecha de edición: diciembre 2018

Edita: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Servicio Canario de la Salud

Contacto: lidia.garciaperez@sescs.es

Sistema SEEKER para el cribado de las enfermedades por depósito lisosomal

SEEKER System for the screening of lysosomal storage diseases

Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes

SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Índice

Siglas y acrónimos	8
Puntos clave	9
Key points	10
I. Introducción	13
I.1. Datos generales	13
I.1.1 Nombre de la tecnología	13
I.1.2. Descripción y características técnicas de la tecnología	13
I.1.3. Estado de desarrollo de la tecnología	16
I.1.4. Tipo de tecnología, relación con tecnologías previas, tecnología alternativa y/o en uso actual	16
I.1.5. Población diana	18
I.1.6. Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones	18
I.2. Características clínicas	18
I.2.1. Ámbito de aplicación de la tecnología	22
I.2.2. Requerimiento para usar la tecnología	22
I.2.3. Difusión e introducción esperada de la tecnología	24
I.2.4. Recomendaciones e investigación en curso	25
II. Objetivo	29
III. Métodos	31
III.1. Efectividad y coste-efectividad	31
III.1.1. Criterios de selección de los estudios	31
III.1.2. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección	32
III.1.3. Evaluación crítica del riesgo de sesgo	33
III.1.4. Extracción y síntesis de datos	33

IV. Resultados	35
IV.1. Efectividad	37
IV.1.1. Estudios piloto de validación analítica	37
IV.1.2. Características del principal estudio incluido	37
IV.1.3. Calidad metodológica del principal estudio	40
IV.1.4. Descripción y análisis de los resultados del principal estudio	41
IV.1.5. Otros estudios	43
IV.2. Coste-efectividad	44
V. Impactos	45
Contribución de los autores	47
Referencias	49
Anexo 1. Estrategia de búsqueda	53
Anexo 2. Artículos excluidos	55
Anexo 3. Calidad del estudio principal (Misuri) valorada por medio del instrumento QUADAS-2	56
Anexo 4. Lista de verificación de posibles aspectos éticos, de pacientes, organizativos, sociales y legales	57

Índice de tablas

Tabla 1. Enfermedades de depósito lisosomal para las que está indicado el cribado por sistema SEEKER™	14
Tabla 2. Características y consumibles del Sistema SEEKER™	15
Tabla 3. Algunas características de las enfermedades por depósito lisosomal para las que esté indicado el SEEKER™.	21
Tabla 4. Costes unitarios informados por la empresa	23
Tabla 5. Estimación aproximada del impacto presupuestario bruto en España que supondría para el SNS la introducción de SEEKER™	24
Tabla 6. Resultados de la búsqueda bibliográfica	35
Tabla 7. Criterios de inclusión y exclusión	38
Tabla 8. Métodos utilizados para determinar el estado clínico de los neonatos con resultado positivo en el cribado	39
Tabla 9. Número de sujetos y de muestras analizadas en el estudio principal	42
Tabla 10. Rendimiento clínico durante la fase pivotal	42
Tabla 11. Rendimiento clínico durante todo el estudio (piloto y fase pivotal)	43
Tabla 12. Comparación de valores de incidencia hallados durante el estudio y valores de incidencia publicados	43
Tabla 13. Valores de corte de alto riesgo por enfermedad y grupo de edad ($\mu\text{mol/L/hora}$)	43

Índice de figuras

Figura 1A. Imagen de la plataforma SEEKER™	16
Figura 1B. Estación de trabajo (workstation)	16
Figura 2. Proceso de selección de estudios (diagrama de flujo)	36

Siglas y acrónimos

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AECNE	Asociación Española de Cribado Neonatal
AETSA	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades – 10ª edición
EDL	Enfermedad por depósito lisosomal
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
FDA	Food and Drug Administration
GAA	α -1,4-glucosidasa ácida o maltasa ácida
GBA	beta-glucosidasa o glucosilceramida o glucocerebrosidasa
GLA	alfa-galactosidasa-A
IC	Intervalo de confianza
IDUA	α -L-iduronidasa
IIER	Instituto de Investigación de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III
MDHSS	Missouri Department of Health and Senior Services
MeSH	Medical Subject Heading
MPS-I	Mucopolisacaridosis tipo 1
MS/MS	Espectrometría de masas en tándem
MSPHL	Missouri State Public Health Laboratory
4-MU	4-metilumbeliferona (4-MU)
N	Tamaño muestral
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
OMS	Organización Mundial de la Salud
P	P valor
SEQC	Sociedad Española de Medicina de Laboratorio
SESCS	Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud
SNS	Sistema Nacional de Salud
TES	Terapia enzimática sustitutiva

Puntos clave

- El sistema SEEKER™ es una plataforma digital microfluídica que permite detectar y medir actividad enzimática a partir de muestras de sangre seca de 4 enfermedades de depósito lisosomal (EDL): mucopolisacaridosis tipo I (MPS-I), enfermedad de Pompe, enfermedad de Gaucher y enfermedad de Fabry. Cuenta con marcado CE.
- En algunas EDL el diagnóstico temprano es fundamental para iniciar cuanto antes un tratamiento que puede ralentizar el desarrollo de la enfermedad. El tratamiento de estas enfermedades suele consistir en el manejo y tratamiento de síntomas y en la terapia enzimática sustitutiva.
- El cribado neonatal de algunas EDL no está extendido a nivel mundial, salvo en Taiwán y EE.UU. Hasta ahora se ha realizado por medio de espectrometría de masas en tándem (MS/MS) o fluorimetría, técnicas conocidas y disponibles en los laboratorios de referencia para el cribado neonatal en España.
- El sistema SEEKER™ se utiliza actualmente para el cribado neonatal en algunos estados de EE.UU. También se ha utilizado en Brasil. La empresa, Baebies, Inc., facilita la instalación y el entrenamiento de los técnicos. El coste de cada muestra es de aproximadamente 7 € (precios de 2018).
- Existen algunos estudios piloto en los que se prueba la validez de la tecnología para detectar casos en comparación con la fluorimetría estándar.
- La *Food and Drug Administration* (FDA) ha autorizado el sistema a partir de un estudio observacional de seguimiento de una cohorte de más de 150 mil neonatos cribados con el sistema SEEKER™ en Misuri, EE. UU. Los resultados de este estudio indican que no hubo falsos negativos y la tasa de falsos positivos estuvo por debajo el 0,1%, valor usualmente utilizado para el cribado neonatal. Sin embargo, el estudio cuenta con algunas limitaciones como, por ejemplo, seguimiento posiblemente corto (15 meses) para que aparezcan síntomas de alguna de estas enfermedades en aquellos casos que fureon falsos negativos, o valores altos del coeficiente de variación (rozando límites máximos en otros programas de cribado) o de la tasa de retest.

- No hay estudios disponibles sobre el coste-efectividad de la tecnología.
- Desde el punto de vista ético el cribado de estas EDL podría no estar justificado dada la incertidumbre sobre la efectividad del diagnóstico y tratamientos tempranos.

Key points

- The SEEKER™ system is a digital microfluidic platform that allows the detection and measurement of enzyme activity from dried blood spot specimens from 4 lysosomal storage diseases (LSD): mucopolysaccharidosis type I (MPS-I), Pompe disease, Gaucher disease and Fabry's disease. It has CE marking.
- In some LSD, early diagnosis is essential to start a treatment as soon as possible that can slow down the development of the disease. The treatment of these diseases usually consists of the management and treatment of symptoms and enzyme replacement therapy.
- Newborn screening of some LSDs is not widespread worldwide, except in Taiwan and the USA. Up to now, techniques known and available in the reference laboratories for newborn screening in Spain have been performed using tandem mass spectrometry (MS / MS) or fluorimetry.
- The SEEKER™ system is currently used for newborn screening in some USA states. It has also been used in Brazil. The company, Baebies, Inc., facilitates the installation and training of technicians. The cost of each sample is approximately €7 (prices for 2018).
- There are some pilot studies that test the validity of the technology to detect cases compared to standard fluorimetry.
- The Food and Drug Administration (FDA) has authorized the system based on an observational follow-up study of a cohort of more than 150,000 newborns screened with the SEEKER™ system in Missouri, USA. The results of this study indicate that there were no false negatives and the false positive rate was below 0.1%, a value usually used for newborn screening. However, the study has some limitations, such as possibly short follow-up (15 months) for the

appearance of symptoms of any of these diseases in those cases that were false negative, or high values of the coefficient of variation (bordering on maximum limits in other screening programs) or the retest rate.

- There are no studies available on the cost-effectiveness of the technology.
- From an ethical point of view, the screening of these LSDs may not be justified given the uncertainty about the effectiveness of the early diagnosis and treatments.

I. Introducción

I.1. Datos generales

I.1.1 Nombre de la tecnología

SEEKER System™, Sistema SEEKER™ o SEEKER™.

La actual empresa productora del sistema SEEKER™ fue creada en 2014 y recibe el nombre Baebies, Inc. La tecnología había sido desarrollada por Advanced Liquid Logic Company, empresa fundada desde la *Duke University* (Carolina del Norte, EE. UU.) y fue vendida a Illumina, Inc. en 2013.

I.1.2. Descripción y características técnicas de la tecnología

El sistema SEEKER™ permite detectar y medir actividad enzimática a partir de muestras de sangre seca. De forma automatizada, analiza la actividad de cuatro enzimas implicadas en el desarrollo de cuatro enfermedades de depósito lisosomal (EDL) (ver Tabla 1). Se trata de un sistema de alto rendimiento, concretamente una plataforma digital microfluídica que, mediante fluorimetría, es capaz de medir cuantitativamente dicha actividad enzimática[1]. La sospecha de una EDL en neonatos tiene lugar cuando se detecta la reducción de la actividad de estas enzimas, que puede ser indicativa de distintas enfermedades, en este caso: mucopolisacaridosis tipo I (MPS-I), enfermedad de Pompe, enfermedad de Gaucher o enfermedad de Fabry. No obstante, el diagnóstico de estas enfermedades tendría que ser confirmado posteriormente mediante la ejecución de otras técnicas[2].

Tabla 1. Enfermedades de depósito lisosomal para las que está indicado el cribado por sistema SEEKER™

Nombre de la enfermedad	Enzima afectada
Mucopolisacaridosis tipo I (MPS-I)	α -L-iduronidasa (IDUA)
Enfermedad de Pompe (o Glucogenosis tipo II o GSD tipo II o enfermedad de depósito de glucógeno tipo II o "déficit de ácido maltasa")	α -1,4-glucosidasa ácida (GAA) o maltasa ácida
Enfermedad de Gaucher	beta-glucosidasa o glucosilceramida o glucocerebrosidasa (GBA)
Enfermedad de Fabry (o de Anderson-Fabry)	alfa-galactosidasa-A (GLA)

El extracto de gota de sangre seca, como ya se ha mencionado, es el espécimen utilizado para medir la actividad enzimática utilizando sustratos sintéticos con propiedades fluorimétricas. Se incuba en 100 μ l de tampón de extracción durante 30 minutos a temperatura ambiente. El sistema SEEKER™ para proceder al análisis de dicha actividad enzimática requiere un volumen de 3,5 μ L de extracto y utiliza placas de microtitulación de 96 pocillos para manejar líquidos de pequeño volumen. Dentro de cada cartucho (que es donde se encuentra el material necesario para que se produzca cada una de las reacciones enzimáticas) se incluyen los calibradores apropiados para normalizar la variación entre cartuchos y analizadores. Una vez que los cartuchos se encuentran en el instrumento, todos los pasos subsiguientes son automatizados.

Los sustratos utilizan 4-metilumbeliferona (4-MU) como fluoróforo, que tiene un pico de excitación a 365 nm y un pico de emisión a 460 nm. Los ensayos enzimáticos, cuyo resultado de reacción emite energía fluorescente se realizan a 37°C. Después de un tiempo de incubación preespecificado, se mide la 4-MU libre utilizando un fluorímetro UV en SEEKER™. El valor de fluorescencia del producto de 4-MU se convierte en una concentración mediante una curva de calibración. La cantidad de 4-MU generada, después de la corrección para el fondo del sustrato y la hidrólisis no enzimática, es proporcional a la concentración de enzimas. La actividad enzimática se informa como micromoles de 4-MU producidos/litro de sangre/hora de incubación. Por tanto, gracias a un detector fluorimétrico, la formación del producto se mide en base a la producción de energía fluorescente de cada sustrato después de la incubación y se informa como concentración de producto/unidad de tiempo (micromoles/litro/hora).

El tiempo total para el resultado de cada ensayo (4 enzimas) es de aproximadamente 3,5 horas. Siempre que se realice el procedimiento tres veces al día en dos estaciones de trabajo (8 instrumentos SEEKER™) podrían analizarse aproximadamente 960 muestras como máximo. Nótese que estos rendimientos requerirían tener las estaciones a pleno rendimiento durante más de una jornada laboral, requiriendo en consecuencia tiempo del personal necesario. Según información facilitada por la empresa, el tiempo real dedicado por técnicos en las condiciones mencionadas es inferior a 2 horas; además el sistema SEEKER puede dejarse desatendido y funcionando durante la noche.

Test de cribado	Reducción del volumen de sustrato artificial
Unidad de medida	Actividad enzimática: formación de producto medido como concentración de producto/unidad de tiempo (micromoles/litro/hora)
Localización celular	Intracelular: lisosoma
Sustratos	Cuatro sustratos, uno para cada enzima, marcados con fluoróforo 4-metilumbeliferona (4-MU): 4-MU- α -GAA (en tampón acetato pH 3,8), 4-MU- α -GBA (en tampón acetato pH 5,2), 4-MU- α -GLA (en tampón acetato) pH 4,6, 4-MU- α -IDUA (en tampón acetato pH 3,5)
Calibradores	Cuatro niveles de calibración: (CAL A) 0,0375 μ M, (CAL B) 0,0750 μ M, (CAL C) 0,1500 μ M, (CAL D) 0,3000 μ M. Los calibradores consisten en preparaciones acuosas con 4 concentraciones de sal sódica de 4-metilumbeliferona (4-MU) en tampón de bicarbonato de sodio 0,6 M, pH 11,0 con Tween 20 al 0,01%.
Controles de calidad a distintas concentraciones	QC-base pool QC-bajo QC-intermedio QC-medio QC-alto
Extracto (volumen)	3,5 microlitros de extracto de gota de sangre seca.
Tampón de parada	El pH alto no es óptimo para las enzimas y detiene eficazmente la rotación del sustrato. Se utiliza el bicarbonato de sodio (pH 11). 4-MU no es fluorescente durante la reacción (pH 3,5-5,2) y es altamente fluorescente en la condición de parada (pH 11) con una longitud de onda de excitación a 365 nm y de emisión a 460 nm.
4-MU- α -IDUA: 4-Metilumbeliferilo α -L-iduronida; 4-MU- α -GAA: 4-Metilumbeliferilo- α -D-glucopiranosida, 4-MU- β -GBA: 4-Metilumbeliferilo- β -D-glucopiranosida; 4-MU- α -GLA: 4-Metilumbeliferilo- α -D-galactopiranosida; CAL: calibrador; QC: controles de calidad.	

Figura 1A. Imagen de la plataforma SEEKER™



Figura 1B. Estación de trabajo (workstation)



Nota: Imágenes utilizadas con permiso de Baebies, Inc.

I.1.3.Estado de desarrollo de la tecnología

La tecnología está desarrollada y en comercialización desde 2017.

I.1.4.Tipo de tecnología, relación con tecnologías previas, tecnología alterativa y/o en uso actual

El sistema SEEKER™ es una plataforma destinada al cribado neonatal de 4 EDL basada en la fluorimetría para el análisis de microfluidos.

Existen estudios que han demostrado que es posible el cribado de EDL por medio de la medición de la actividad enzimática lisosomal mediante dos tecnologías previas al desarrollo del sistema SEEKER™: una basada en fluorimetría y la otra en espectrometría de masas en tándem (MS/MS) [3]. En general los estudios muestran cierta superioridad del rendimiento de la MS/MS sobre la fluorimetría [4]. No obstante el cribado neonatal de las EDL no está extendido a nivel mundial. Son excepcionales los casos de Taiwán y Estados Unidos.

Taiwán tiene el programa de cribado de EDL continuo de más larga duración. Comenzó cribando mediante fluorimetría la enfermedad de Pompe y posteriormente la enfermedad de Fabry. Hoy en día incluye en su programa el cribado neonatal mediante MS/MS de enfermedades de Pompe, Fabry, MPS-I y Gaucher (entre otras enfermedades)[4].

En Estados Unidos de América los programas de cribado neonatal varían entre estados ampliamente. Unos estados incluyen MPS-I y enfermedad de Pompe (además de enfermedad de Krabbe) en sus programas de cribado neonatal: Kentucky, Massachusetts, Nueva York, Ohio, entre otros; otros estados añaden además las enfermedades de Gaucher y Fabry: Illinois, Misuri, Tennessee[5]. Según Millington et al. los estados que han incluido otras enfermedades más allá de las consensuadas lo han hecho motivadas por grupos de interés o presión [1]. La mayoría de los estados utilizan MS/MS en sus programas de cribado; la excepción es el estado de Misuri, donde se ha utilizado la fluorimetría, la cual ha sido desplazada por el sistema SEEKER™ en los últimos años[4].

En otros países ha habido estudios pilotos de cribado de EDL mediante MS/MS (Austria, Hungría) y fluorimetría (Corea del Sur), por ejemplo [3]. En Galicia se llevó a cabo un estudio para estimar la prevalencia de la enfermedad de Fabry y evaluar si era posible incluir esta enfermedad en el programa de cribado[6]. Se analizaron mediante fluorimetría muestras de 14.600 neonatos. Se estimó una prevalencia del fenotipo clásico de la enfermedad de Fabry en neonatos varones de 0,013%, una precisión de 99,12% y un valor predictivo positivo de 1,47%. Los autores concluyeron que el cribado neonatal masivo es posible aunque es necesario caracterizar las variantes de significación clínica incierta para poder establecer protocolos de gestión del paciente [6].

Según datos de 2016, 15 centros o laboratorios de referencia en España cuentan con MS/MS y lo utilizan para el cribado neonatal de algunas de las enfermedades incluidas en la cartera común básica de servicios asistenciales del SNS [7].

I.1.5.Población diana

Recién nacidos. Como parte del cribado neonatal poblacional esta tecnología está dirigida a todos los recién nacidos con el objeto de detectar precozmente determinadas enfermedades (MPS-I, enfermedad de Pompe, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry).

I.1.6.Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

En 2017 el sistema SEEKER™ obtuvo la aprobación para comercialización de la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE. UU. [8] y el marcado CE para su comercialización en Europa [9]. En España la tecnología no ha sido probada y no está incluida actualmente en la Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud.

I.2.Características clínicas

Las EDL son un grupo de trastornos metabólicos hereditarios en los que cantidades perjudiciales de materiales grasos o lípidos se acumulan en algunas de las células y tejidos del cuerpo. Esta acumulación se debe a la producción de enzimas en cantidades insuficientes o con funcionamiento inadecuado para metabolizar estos lípidos [10]. En algunas EDL el diagnóstico temprano es fundamental para iniciar cuanto antes un tratamiento que puede ralentizar el desarrollo de la enfermedad, como es el caso de la mucopolisacaridosis tipo 1 (MPS-I) o la enfermedad de Gaucher [11]. El tratamiento de estas enfermedades suele consistir en el manejo y tratamiento de síntomas y en la terapia enzimática sustitutiva (TES) [11]. A continuación se describen las principales características clínicas de las cuatro EDL para las que está indicado el SEEKER™. La tabla 3 recoge algunos datos clave sobre las 3 enfermedades.

La **mucopolisacaridosis tipo 1 (MPS-I)** es una enfermedad autosómica recesiva con 3 variantes, las cuales difieren en gravedad:

- Síndrome de Hurler (57% de los casos de MPS-I; variante más grave): La enfermedad aparece entre 6 y 8 meses después del nacimiento. Los síntomas principales son retraso en el desarrollo motor e intelectual y deformaciones del esqueleto. Otras

manifestaciones clínicas incluyen opacidad corneal, organomegalia, enfermedad cardíaca, estatura baja, hernias, dismorfismo facial, hirsutismo, e hidrocefalia. La esperanza de vida es reducida (antes de la adolescencia). Se puede realizar un trasplante de precursores hematopoyéticos en pacientes menores de 2,5 años (y en casos específicos por encima de esta edad). Este tratamiento puede mejorar la prognosis, mantener capacidades neurocognitivas y mejorar los síntomas.

- Síndrome de Scheie (20% de los casos de MPS-I; variante más leve): Los síntomas principales son: rigidez en las articulaciones, opacidad corneal, síndrome del túnel carpiano y alteraciones esqueléticas menores. Otros posibles problemas son afectación de las válvulas aórticas y paresia espástica debido a compresión de la médula espinal cervical. Por el contrario, los pacientes tienen estatura casi normal, no presentan déficit intelectual y la esperanza de vida es casi normal. La fisioterapia es un elemento central para el cuidado de estos pacientes. El trasplante de médula ósea o sangre del cordón umbilical puede mantener la capacidad neurocognitiva, mejorar los síntomas y la supervivencia, pero conlleva muchos riesgos y la duración de los efectos se limita a unos años. También se puede tratar con TES con laronidasa. Si se aplica de forma temprana el tratamiento puede ralentizar el avance de los síntomas.
- Síndrome de Hurler-Scheie (32% de los casos de MPS-I; gravedad intermedia): Los pacientes tienen discapacidad física que puede variar entre personas, y discapacidad intelectual leve o inexistente. Las posibilidades de manejo y tratamiento son las mismas que para el síndrome de Scheie [11].

La **enfermedad de Pompe** es una enfermedad autosómica recesiva, que afecta a los músculos esqueléticos y respiratorios con un grado de gravedad variable. El manejo incluye tratar los síntomas de la enfermedad y una TES (alglucosidasa alfa). Existen dos formas principales de la enfermedad (además de un amplio espectro de formas intermedias):

- La forma infantil comienza antes de los 3 meses de edad y se manifiesta con hipotonía grave, dificultades para tragar y amamantar, cardiomiopatía hipertrófica y hepatomegalia progresiva. Sin tratamiento la esperanza de vida es corta, no suele llegar a los dos años.

- La forma adulta se caracteriza por afectación muscular progresiva que comienza en los miembros inferiores; también se ve afectado el sistema respiratorio. Su gravedad así como su impacto en la esperanza de vida es muy variable. El tratamiento con TES no se ha probado efectivo para esta variedad de la enfermedad[11].

La **enfermedad de Gaucher** es autosómica recesiva. Se caracteriza por el acúmulo de depósitos de glucosilceramida en las células del sistema mononuclear macrofágico del hígado, del bazo y de la médula ósea. Las manifestaciones clínicas son muy variables. Se distinguen tres fenotipos principales:

- Tipo 1 (forma crónica y no neurológica, 95% de los casos de enfermedad de Gaucher): Enfermedad heterogénea caracterizada por organomegalia (bazo, hígado), osteopatías (dolor, infartos óseos, osteonecrosis) y citopenias (trombocitopenia, anemia y, más raramente, neutropenia); además de actividad incrementada de otros marcadores biológicos. El 80% de los afectados sufre afectación ósea que suele resultar discapacitante. Puede tratarse con una TES denominada imiglucerasa. Además, existe un tratamiento de segunda línea, la terapia oral de reducción de sustrato y se recomiendan los bifosfatos como prevención de complicaciones óseas.
- Tipo 2 (forma neurológica aguda): Se caracteriza por la aparición temprana (primer año de vida) de síntomas, la disfunción del tronco cerebral, la progresión rápida y organomegalia asociada. La esperanza de vida es menor a dos años. No hay tratamiento indicado.
- Tipo 3 (forma neurológica subaguda): Se caracteriza por encefalopatía progresiva (apraxia oculomotora, epilepsia y ataxia) asociada a las manifestaciones de la enfermedad de tipo 1 y con aparición en la infancia o en la adolescencia. Los pacientes con manifestaciones no neurológicas no significativas pueden tratarse con la TES a base de imiglucerasa que es eficaz frente a los problemas sistémicos y retrasa los síntomas neurológicos. Sin tratamiento la esperanza de vida es de pocos años [11].

La **enfermedad de Fabry**, enfermedad de herencia recesiva ligada al cromosoma X, se manifiesta de forma heterogénea con un amplio

espectro de síntomas y problemas clínicos, entre los que destacan: neurológicos (dolor), cutáneos (angioquerotema), renales (proteinuria y fallo renal), cardiovasculares (cardiomiopatía y arritmia), cocleovestibulares y cerebrovasculares (ataques isquémicos transitorios y apoplejías), además de cambios en la córnea, tinnitus, fatiga crónica o disnea. Las mujeres afectadas pueden tener síntomas entre muy leves (mujeres heterocigotas) y graves. Los hombres hemocigotos afectados por la forma clásica, sin actividad residual de la alfa-galactosidasa A, pueden llegar a tener síntomas graves de todo tipo. La esperanza de vida en personas no tratadas se reduce en 10 años (mujeres) y 20 años (hombres) con respecto a la esperanza de vida de la población general debido a la enfermedad renal terminal y las complicaciones cardiovasculares o cerebrovasculares. Pueden tratarse los síntomas y se está aplicando con resultados prometedores una TES con alfa-galactosidasa A sintetizada in vitro cuyos efectos a largo plazo aún no se conocen[11].

Tabla 3. Algunas características de las enfermedades por depósito lisosomal para las que esté indicado el SEEKER™.

Nombre de la enfermedad	CIE-10	OMIM	Incidencia anual	Prevalencia
Mucopolisacaridosis tipo I	E76.0	607014 607015 607016	-	1-9 / 1.000.000
Enfermedad de Pompe (o Glucogenosis tipo II)	E74.0	232300	1/57.000 para la forma adulta y de 1/138.000 para la forma infantil	Desconocido
Enfermedad de Gaucher	E75.2	230800 230900 231000 231005 608013 610539	1/60.000	1-9 / 100.000
Enfermedad de Fabry (o de Anderson-Fabry)	E75.2	301500	1/80.000 nacidos vivos	1-5 / 10.000

Fuente: Orphanet [11]

I.2.1. Ámbito de aplicación de la tecnología

De implementarse el ámbito de aplicación de esta tecnología sería el de los laboratorios de referencia regionales para el programa de cribado neonatal.

I.2.2. Requerimiento para usarla tecnología

Requerimientos de infraestructura y formación

Actualmente (octubre de 2018), Baebies, Inc. no cuenta con un distribuidor en España pero su tecnología podría importarse por medio de un distribuidor o directamente por un hospital, laboratorio u otro tipo de institución, siempre que cuenten con la capacidad para realizar el proceso.

De acuerdo a información facilitada por la empresa, el SEEKER™ puede usarse en un laboratorio estándar como aquellos con licencia/cumplimiento de estándares de *Clinical Laboratory Improvement Amendments*(CLIA) de EE. UU., por un técnico de laboratorio acreditado.

La instalación y entrenamiento, ofrecidos por la empresa (véase apartado de costes) se puede realizar en medio día, aunque ofrecen una semana de entrenamiento previo a la instalación en la sede de la empresa en EE. UU. y a una semana de instalación/entrenamiento en el propio laboratorio en cuestión. La empresa recomienda por laboratorio al menos 4 instrumentos (plataformas/estaciones) con ordenador de sobremesa y software específico, lector de código de barras, pipetas, microcentrífuga, agitador de placas, y un vortex. Todo ello ocupa una mesa estándar de laboratorio. No obstante, cada laboratorio debe analizar sus necesidades (número de muestras a procesar) y valorar en consecuencia el número de estaciones a instalar.

Coste y precio unitario

Según la información facilitada por la empresa, el coste es flexible dependiendo del número de kits y años de contrato (de acuerdo a las necesidades del cliente). Hay precios especiales para programas piloto. Baebies, Inc., al igual que otros distribuidores, también puede ofrecer distintos planes de alquiler de reactivos a sus clientes.

Los precios unitarios de cada recurso facilitados por la empresa se incluyen en la tabla 4 (precios de 2018). Estos incluyen instrumentos, instalación/entrenamiento y consumibles. No incluye coste de servicios ni de mantenimiento ya que, según la empresa, no es necesario el mantenimiento del sistema y si fuera requerido por el laboratorio pueden formalizarse contratos de servicios. No obstante, el servicio técnico y de mantenimiento es un requisito imprescindible para la implantación de un programa de cribado en España. Según la empresa, todos los instrumentos tienen un año de garantía con reemplazos gratis si se verifican fallos atribuidos a Baebies, Inc.

Tabla 4. Costes unitarios informados por la empresa	
Concepto	\$ de EE. UU., 2018
Instrumento/Plataforma	30.000 \$
Formación previa a la instalación (en EE. UU.)	13.500 \$
Instalación y formación	22.000 \$
Kit de consumibles para 1440 muestras (*)	11.520 \$

*Cada kit incluye cartuchos, puntas, micro-placas (96 pocillos), líquido de relleno, tampones, controles de calidad y reactivos para realizar las 4 determinaciones enzimáticas en 1440 muestras.

Fuente: Información facilitada por correo electrónico por Baebies, Inc. para precios de 2018.

La tabla 5 recoge la estimación del coste de la inversión realizada, incluyendo coste de material inventariable, de instalación y entrenamiento, y coste de los consumibles necesarios para un año en toda España. El coste de cada muestra, incluyendo solo coste de consumibles y suponiendo que no hay necesidad de repetir análisis, es de 8 \$ de EE.UU. (7 €). A partir de información facilitada por la empresa, este coste se correspondería con precios de 2018, el cual podría disminuir tras el proceso de negociación de precios en años posteriores.

Suponiendo un coste de 7€ por muestra, el coste de la inversión inicial ascendería 155.000 \$ por laboratorio (136.000 €). Suponiendo 15 laboratorios en España, esto supondría un coste de 2,3 millones de \$ (2 millones de euros). El coste de consumibles para realizar a todos los recién nacidos en un año en España se estima en más de 3 millones de \$ (2.756.000 €).

A estos costes habría que añadir los costes de repetición de muestras, seguros y reparaciones, además de coste de tiempo de personal dedicado a analizar e informar las pruebas, pruebas diagnósticas subsiguientes, etc. Un análisis de impacto presupuestario más robusto requeriría de estimaciones más precisas dependiendo de

las necesidades de cada laboratorio e información actualizada sobre el precio que el SNS pueda negociar con la empresa.

Tabla 5. Estimación aproximada del impacto presupuestario bruto en España que supondría para el SNS la introducción de SEEKER™

Concepto	\$ de EE. UU., 2018
Coste de cada instrumento/plataforma	30.000 \$
Número de instrumentos recomendados por laboratorio	4
Coste total en instrumentos/plataformas	120.000 \$
Formación previa a la instalación (en EE. UU.)	13.500 \$
Instalación y formación	22.000 \$
Coste total en instalación y formación	35.500 \$
Coste total en inversión por laboratorio	155.000 \$
Número de laboratorios de cribado en España en 2017 (*)	15
Coste total de la inversión en España sin consumibles (primer año)	2.332.500 \$
Coste de cada kit de consumibles para 1440 muestras	11.520 \$
Número de nacimientos en España en 2017	391.930
Número de kits necesarios en un año en España (suponiendo una muestra analizada por cada recién nacido)	272
Coste total en kits en España en un año	3.135.440 \$

*http://www.aecne.es/pdf/datos_acumulados_2016.pdf

1.2.3. Difusión e introducción esperada de la tecnología

La tecnología está introducida en algunos estados de EE. UU. como Misuri o Michigan [4]. En otros estados de Estados Unidos el sistema SEEKER™ podría desplazar a la MS/MS para el cribado de las EDL una vez obtenida la aprobación por la FDA en 2017 [4].

Según información facilitada por la empresa, hasta el momento se han realizado en EE.UU. más de 4 millones de tests en un laboratorio público y están en negociaciones para su posible introducción en Catar.

También en Brasil se ha utilizado la tecnología aunque las EDL no forman parte del programa de cribado neonatal [12].

I.2.4. Recomendaciones e investigación en curso

Guías y directrices

Los criterios de Wilson y Jungner de 1968 para guiar la selección de condiciones susceptibles de ser cribadas son apoyados en todo el mundo aunque a lo largo de los años han sido revisados por diversos autores [13]. En España el Documento Marco sobre cribado Poblacional, aprobado por la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, establece los criterios para la toma de decisiones estratégicas respecto a los programas de cribado poblacional en el SNS y los requisitos para la implantación de programas de cribado poblacional[14].

El principal beneficio del cribado neonatal es su capacidad de detectar enfermedades graves y, tras la confirmación del diagnóstico, permite tomar decisiones informadas precoces sobre tratamiento o cuidado. Sin embargo, estos beneficios están supeditados a las capacidades de tratamiento o cuidado existentes. Ninguna de las enfermedades para las que puede utilizarse el cribado con SEEKER™ tiene tratamiento curativo, aunque en la mayoría de los casos sí se cuenta con tratamientos que mejoran los síntomas o previenen la progresión de la enfermedad. Las personas con enfermedad de Gaucher Tipo 1 y Tipo 3 y MPS-I pueden beneficiarse del diagnóstico temprano si reciben un tratamiento precoz. Los neonatos que reciban el diagnóstico de enfermedad de Pompe o Enfermedad de Fabry también pueden beneficiarse de tratamiento con TES. Sin embargo, las personas que desarrollen la enfermedad de Gaucher Tipo 2 no cuentan, de momento, con ninguna opción de tratamiento [11].

El Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III (IIER) señala que “debe priorizarse absolutamente el cribado de aquellas enfermedades que sean tratables, independientemente de si se pueden detectar en una prueba múltiple o con una prueba específica” [15]. En este caso, se genera un problema ético puesto que el sistema SEEKER™ no es capaz de definir cuáles de las variantes de la enfermedad sufrirán los afectados (tampoco puede hacerlo la MS/MS), quizá tampoco la prueba diagnóstica confirmatoria pueda determinarlo con certeza y, por lo tanto, se plantea una incertidumbre importante en cuanto a los beneficios del cribado.

El acceso a los programas de cribado neonatal de enfermedades raras debe ser libre e informado [15]. Los padres o tutores deben recibir información antes del cribado sobre las enfermedades y su probabilidad de ocurrencia, pruebas propuestas, posibles beneficios y riesgos, qué pasará si sale positivo). Tras el diagnóstico se recomienda ofrecer consejo post-test, no deben tomarse decisiones basándose exclusivamente en los resultados del test y propone facilitar a los padres/tutores interpretación de los resultados del test, así como información de los test diagnósticos.

El acceso a los programas de cribado neonatal de enfermedades raras debe ser equitativo y, por tanto, estar abierto a toda la población sana de recién nacidos. Al ser condiciones de escasa incidencia, la mayoría de los neonatos cribados no se beneficiará del programa [15]. Los fasos negativos y falsos positivos podrán incluso sufrir algunas consecuencias negativas. Los primeros por habérseles infundido falsa seguridad y tranquilidad, y pueden subestimar los síntomas de la enfermedad si estos aparecen. Los segundos, pueden sufrir ansiedad, preocupaciones innecesarias, gastos de recursos (tiempo, dinero, etc.), así como potencial medicalización excesiva con posibles efectos iatrogénicos. Estos perjuicios pueden alcanzar niveles de mayor gravedad en el caso de enfermedades no tratables, por lo que no se recomienda su cribado [15].

La toma de decisiones sobre la implantación de programas de cribado para estas enfermedades varía según los contextos. En Estados Unidos, el *U.S. Department of Health and Human Services Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children* (SACHDNC) recomendó, no sin controversia, la inclusión de la enfermedad de Pompe en 2015 y del síndrome de Hurler (forma grave de MPS-I) en 2016 en el listado de enfermedades a cribar en neonatos [1]. Las otras dos enfermedades que pueden ser cribadas con el sistema SEEKER™, Gaucher y Fabry, no están incluidas en el listado recomendado [16].

En Europa, el Reino Unido, tras una revisión de literatura realizada en 2014, hizo explícita la recomendación de no incluir dos EDL en el programa de cribado aunque está revisando su decisión en la actualidad. Los motivos para rechazar el cribado de la enfermedad de Gaucher se basan en la incertidumbre con respecto a la predicción de la gravedad una vez se detecta la condición y con respecto a las ventajas de un tratamiento temprano en comparación con la práctica clínica habitual que consiste en identificar y tratar una vez aparecen los síntomas [17]. Los motivos para rechazar el cribado del MPS-I son el no

haber suficientes pruebas sobre los beneficios de detectar la enfermedad antes de que los niños muestren síntomas y sobre la fiabilidad de un test que permita identificar los niños afectados y tratarlos de forma efectiva [18].

Como se ha mencionado anteriormente, revisiones más recientes señalan que las personas con MPS-I pueden beneficiarse de un tratamiento precoz [11]. Así, en Países Bajos, sí se ha recomendado el cribado de MPS-I basándose en dos criterios: 1) la eficacia mejorada del trasplante de precursores hematopoyéticos, especialmente gracias a la posibilidad de extraer células madre de la sangre del cordón umbilical; y 2) el rendimiento mejorado de las pruebas de cribado [3]. La enfermedad de Pompe, por el contrario, no ha sido recomendada debido a que los métodos de cribado disponibles identifican tanto la forma infantil como la forma adulta, menos grave y progresiva, y que por tanto podría beneficiarse menos de la TES [3]. Rairikar et al. (2017) señalan que la detección precoz de estos casos menos graves podría facilitar su seguimiento desde temprana edad para detectar síntomas hasta ahora no reconocidos y desarrollar un algoritmo de tratamiento [19]. Sin embargo, no está claro que por el momento redunde en beneficio para los pacientes.

En España, AETSA publicó en 2011 como parte del Plan de Calidad para el SNS, un informe sobre el cribado neonatal de enfermedades lisosomales mediante espectrometría de masas en tandem [20]. Las principales conclusiones de dicho informe en aquel entonces incluían lo siguiente: “la evidencia disponible hasta el momento muestra la viabilidad de la detección de algunas actividades enzimáticas lisosomales mediante MS/MS”; “no hay evidencia sobre la validez clínica y utilidad clínica del cribado neonatal de enfermedades lisosomales mediante MS/MS”; “se necesitan estudios prospectivos a largo plazo que permitan estimar de manera fiable la capacidad diagnóstica de la tecnología”. No se ha identificado un documento más actual, basado en el análisis de la evidencia o en consenso de expertos, que formule recomendaciones sobre la inclusión de las EDL en el programa de cribado neonatal en España.

Para la MPS-I, las enfermedades de Pompe, Gaucher y Fabry existen otras alternativas de detección precoz prenatales a considerar que aumentarían la autonomía y capacidad de decisión de los padres potenciales. Estas tres enfermedades pueden detectarse en periodo prenatal con medidas de la actividad enzimática o una prueba genética. El diagnóstico prenatal se recomienda explícitamente en el caso de padres que ya tienen un hijo con la enfermedad de Gaucher de tipo 2

[11]. Para la enfermedad de Gaugher, el *American College of Obstetricians and Gynecologists* recomienda un cribado de portador, realizado antes de tomar la decisión de tener descendencia, para la población con ascendentes judíos asquenazí en la que la prevalencia es más alta [21].

Investigación en curso

Se realizó una búsqueda en el registro de estudios clínicos clinicaltrials.gov y se consultó con la empresa fabricante del sistema SEEKER™. No se identificaron estudios en curso sobre el SEEKER™. No obstante, no es descartable que en el futuro aparezcan nuevos estudios con datos de aquellos países donde se esté utilizando el sistema, como es el caso de Brasil, al igual que podría ocurrir en otros contextos si la tecnología es adoptada.

II. Objetivo

- Revisar la literatura sobre la efectividad y el coste-efectividad del sistema SEEKER™.
- Informar sobre las dimensiones éticas, organizativas, legales y de otro tipo del sistema SEEKER™ con el objeto de ayudar a la toma de decisiones.

Dada la naturaleza de la prueba, ésta se considera segura y por tanto el análisis de la seguridad no es un objetivo en esta revisión sistemática.

III.Métodos

III.1. Efectividad y coste-efectividad

Para intentar dar respuesta a los objetivos de esta ficha técnica, se realizó una revisión sistemática de artículos científicos publicados y de otra documentación relevante.

Se elaboró un protocolo en el que se especificó el objetivo de esta revisión, la estrategia de búsqueda, las bases de datos electrónicas para efectuar la búsqueda, los criterios de selección de estudios y los procedimientos de síntesis de resultados a utilizar. Estos acuerdos adoptados a priori, se exponen con detalle a continuación:

III.1.1.Criterios de selección de los estudios

Se seleccionaron aquellos trabajos originales que cumplieron los siguientes criterios.

Diseño de estudios:

- Para la revisión de la eficacia y efectividad se incluyeron estudios primarios experimentales y estudios primarios observacionales. Se excluyeron informes de casos.
- Para la revisión del coste-efectividad se previó la inclusión de evaluaciones económicas completas y de forma complementaria, estudios de costes realizados en el contexto español.

Población: Recién nacidos.

Intervención: Se incluyeron estudios que evaluaron el sistema SEEKER™ para el diagnóstico de 4 EDL.

Comparador: En aquellos estudios con comparador se tuvieron en cuenta las alternativas no cribar y cribar mediante una tecnología distinta del SEEKER™.

Medidas de resultado:

- Efectividad: Falsos/verdaderos positivos/negativos, sensibilidad, especificidad; coeficiente de variación y tasas de retest.

- Coste-efectividad: ratio coste-efectividad incremental, ratio coste-utilidad incremental y/o coste y resultados de cada alternativa.

Idioma de la publicación: Solo fueron seleccionados los estudios publicados en inglés o español.

III.1.2. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección

Inicialmente, se realizó una búsqueda preliminar para localizar posibles informes de ETS emitidos por otras agencias y/o revisiones sistemáticas previas sobre el tema que pudieran proveer información de fondo de interés para nuestra revisión. Para ello, se consultó el metabuscador *Tripdatabase*. También se realizó una búsqueda libre en Internet y en páginas web claves. Entre ellas, la web de la empresa y la web de la FDA.

Con la finalidad de identificar estudios primarios relevantes y revisiones sistemáticas se consultó en las siguientes bases de datos electrónicas: Medline (Ovid SP), Embase (Elsevier) y Web of Science (Clarivate Analytics), desde la fecha de inicio en cada base de datos hasta la actualidad (septiembre 2018). La estrategia de búsqueda utilizada se diseñó inicialmente para Medline, combinando vocabulario controlado junto a términos en texto libre referidos a la tecnología (SEEKER™, digital microfluidic fluorometry) y a la patología (lysosomal storage disease). No se aplicó ningún tipo de restricción (idioma, fecha, edad o género). Dicha estrategia fue posteriormente adaptada a las demás bases de datos bibliográficas seleccionadas. Las estrategias de búsqueda que se desarrollaron para ser ejecutadas en las diferentes bases de datos pueden consultarse en el anexo 1.

Dos revisores trabajaron de forma independiente y en paralelo para llevar a cabo el proceso de selección de estudios en dos etapas. La primera etapa consistió en la selección de estudios por título y resumen y la segunda en la selección definitiva de estudios tras evaluar a texto completo, teniendo presente los criterios de inclusión mencionados anteriormente. Cuando hubo discrepancia entre los revisores, se discutió y se resolvió por consenso.

III.1.3. Evaluación crítica del riesgo de sesgo

Dado que no hay instrumentos específicos para la valoración del riesgo de sesgo de estudios de cribado, se utiliza el instrumento QUADAS-2 para estudios de pruebas diagnósticas[22].

III.1.4. Extracción y síntesis de datos

La extracción de datos de los estudios incluidos fue llevada a cabo utilizando una hoja en formato Excel, diseñada previamente. La extracción de cada estudio fue llevada a cabo por un solo revisor y comprobada por un segundo revisor.

IV. Resultados

La búsqueda preliminar permitió identificar la documentación presentada por la empresa a la FDA y los informes emitidos por la FDA sobre el SEEKER™[23–25], en los cuales se incluyen los resultados del programa de cribado llevado a cabo en Misuri, Estados Unidos. Esta documentación recoge la metodología y resultados del mayor estudio realizado con la tecnología SEEKER™, razón por la que es incluido como estudio principal en el presente informe.

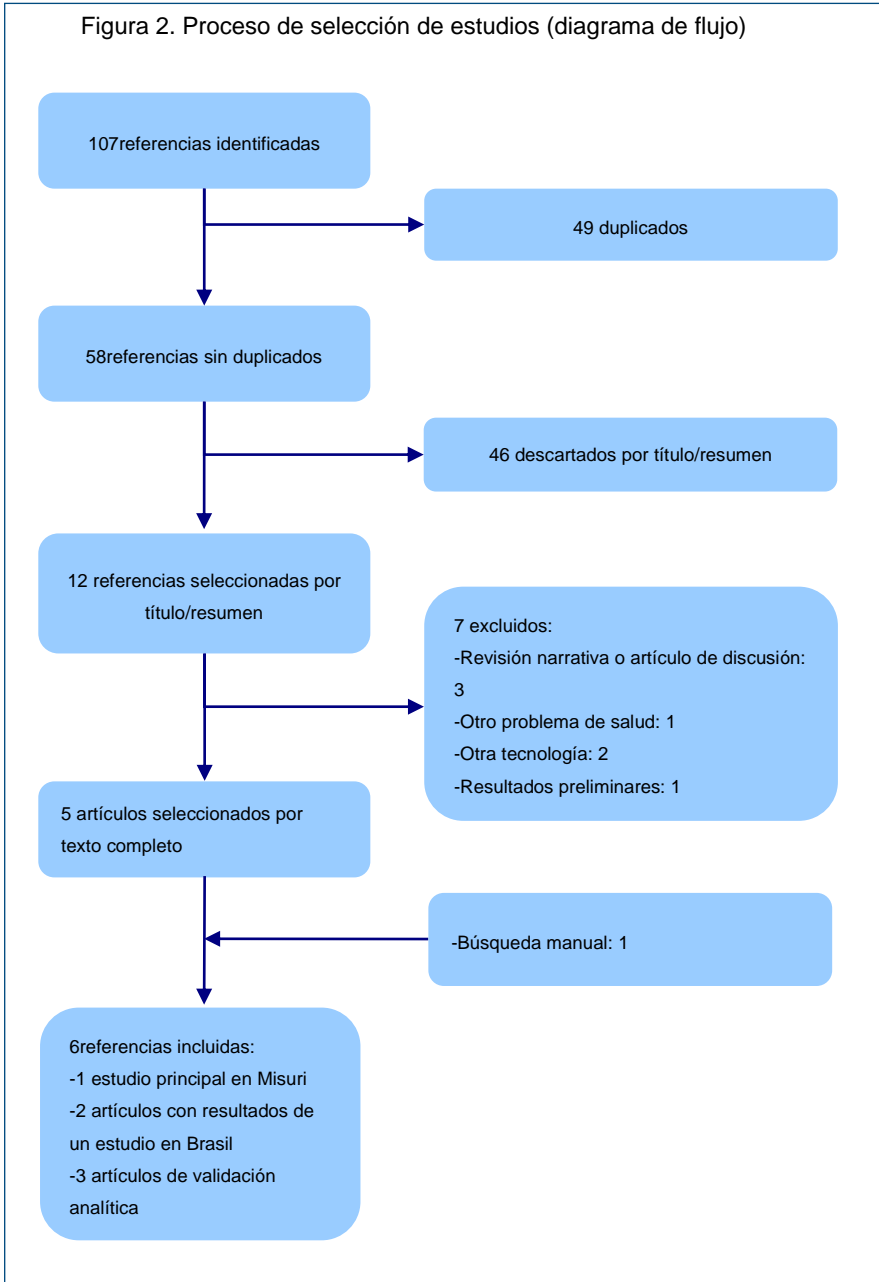
Tras aplicar las estrategias de búsqueda en las bases de datos electrónicas consultadas, se localizaron 107 referencias bibliográficas, 58 referencias una vez eliminados los duplicados (Tabla 6). A partir de la lectura de títulos y resúmenes se seleccionaron 12 referencias; a partir de la lectura de texto completo se seleccionaron 5 artículos: 3 artículos que describen parte de la validación analítica del sistema SEEKER™[26–28] y 2 artículos que describen los resultados de un estudio realizado en Brasil [29,30]. Entre los artículos excluidos se encuentra la publicación de los resultados preliminares, a 6 meses, del estudio de Misuri[31].

La figura 2 muestra las cifras de referencias bibliográficas y los artículos seleccionados, incluidos y excluidos a lo largo del proceso. El listado de los artículos excluidos puede verse en el anexo 2.

Tabla 6. Resultados de la búsqueda bibliográfica

Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha inicial	Fecha de acceso	Nº de resultados
MEDLINE	Ovid SP	1946	17/09/18	18
EMBASE	Elsevier	1974	18/09/18	52
WOS	Clarivate Analytics	1900	19/09/18	37
TOTAL				107
Duplicados (tras fusionar las búsquedas)				49
TOTAL sin duplicados				58

Figura 2. Proceso de selección de estudios (diagrama de flujo)



IV.1. Efectividad

IV.1.1. Estudios piloto de validación analítica

Previamente al lanzamiento definitivo del SEEKER™ la empresa desarrolladora, Advanced Liquid Logic Company, publicó tres artículos con resultados de sendos estudios piloto [26–28]. En los tres estudios se analizaban muestras de sangre seca no afectadas y muestras afectadas. En dos de ellos se comparaba la nueva tecnología (*digital microfluidic fluorometry*) con métodos fluorimétricos estándares [26,27]. En ambos se concluyó que la nueva tecnología era comparable a la estándar en la medición de la actividad enzimática, tanto para la enfermedad de Gaucher y el síndrome de Hurler (MPS-I) [27] como para las enfermedades de Pompe y Fabry [26]. Un tercer estudio evaluó la precisión y linealidad de la plataforma [28]. Los coeficientes de variación entre cartuchos, días, instrumentos y técnicos varió de 2% a 21%; el coeficiente de correlación lineal fue igual o superior a 0,98 en todas las pruebas. La plataforma fue capaz de discriminar las muestras presuntamente normales de las muestras afectadas para todas las EDL [28].

Hay más información disponible sobre estos estudios de validación analítica en el documento *Executive Summary* disponible en la página web de la FDA [24]. La empresa confirma que estos estudios presentados ante la FDA son los únicos estudios publicados realizados con la versión comercial del sistema.

IV.1.2. Características del principal estudio incluido

La información recogida en este apartado se ha obtenido fundamentalmente de los documentos *Clinical Study Report* y *Executive Summary* disponibles en la página web de la FDA [23,24].

El estudio “*Evaluation of the SEEKER™ System for Quantitation of Lysosomal Enzyme Activity for IDUA, GAA, GBA, and GLA in Newborn Screening*” fue presentado en formato dossier a la FDA para su valoración por la compañía fabricante del sistema SEEKER™ y patrocinadora del estudio, Baebies, Inc. Esta es la fuente principal de información de la efectividad del SEEKER™. Las siglas IDUA, GAA, GBA y GLA se corresponden con las enzimas afectadas en las enfermedades MPS-I, Pompe, Gaucher y Fabry.

El estudio fue realizado en el estado de Misuri, concretamente en el *Missouri State Public Health Laboratory (MSPHL)*, siendo el investigador principal Patrick Hopkins, Jefe de la Unidad de Cribado Neonatal del mencionado laboratorio.

El estudio constó de tres fases:

- Estudio pre-piloto: periodo de aproximadamente 2 meses durante el cual se establecieron los valores de corte.
- Estudio piloto: de enero a agosto de 2013
- Estudio pivotal: de agosto de 2013 a enero de 2015.

El estudio fue separado en estos dos periodos *a posteriori*. Durante la fase piloto varios ajustes se hicieron con respecto a los valores de corte según el laboratorio aumentaba su conocimiento sobre el rendimiento del sistema para diferentes subgrupos y sobre los resultados de los diagnósticos confirmatorios, por ejemplo.

La tabla 7 recoge los criterios de inclusión y exclusión de sujetos y muestras.

Tabla 7. Criterios de inclusión y exclusión	
Criterios de selección de sujetos	
Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Neonatos recibiendo cribado neonatal en el estado de Misuri	Ninguno
Criterios de exclusión de muestras para el análisis	
Fueron excluidas del análisis ciertas muestras que no cumplían una serie de criterios mínimos de calidad (entre paréntesis aparece el número de muestras excluidas por cada motivo):	
1) Muestras tomadas antes de 24 horas* (n=3713)	
2) Muestras sin edad registrada en el momento de la recogida (n=580)	
3) Muestras no dieron resultados válidos incluso después de reanalizarlas (n=21)	
4) Muestras que fueron calificadas como de calidad pobre una vez recibidas en el laboratorio (n=3055)**	
Si todas las muestras de un neonato fueron excluidas, entonces el neonato fue excluido del análisis.	
*Si la muestra era recogida dentro de las primeras 24 horas de vida, una segunda muestra era recogida en los primeros 14 días de vida.	
**Calidad pobre incluye sangre insuficiente para realizar la prueba, recogida de forma inadecuada, llegada con retraso al laboratorio.	

El diseño del estudio fue observacional y prospectivo de un solo grupo sin cegamiento. El fin último era demostrar la efectividad del SEEKER™ como prueba de cribado, y más concretamente su rendimiento clínico para cuantificar las enzimas en sangre seca del recién nacido asociadas con las 4 enfermedades citadas. Las muestras de sangre seca recogidas dentro del programa de cribado neonatal de Misuri fueron analizadas con el SEEKER™ para estudiar la reducción en la actividad enzimática de las EDL. Los neonatos posiblemente afectados (con alto riesgo de tener la enfermedad según los resultados del SEEKER™) requirieron confirmación diagnóstica por parte de médicos/centros a los que fueron

referidos; las pruebas para confirmar el diagnóstico fueron realizadas por laboratorios independientes y sus resultados remitidos al MSPHL. Las principales medidas de resultado fueron: identificación de verdaderos positivos; falsos negativos; tasa de falsos positivos (falsos positivos / neonatos cribados); y tasa retest.

En función de los resultados de las pruebas confirmatorias los resultados obtenidos con el SEEKER™ fueron clasificados en verdaderos positivos o falsos positivos. No hubo seguimiento de aquellos neonatos con resultado negativo en la prueba de cribado con el SEEKER™, aunque el *Missouri Department of Health and Senior Services-Bureau for Genetics and Health Childhood* no observó ningún caso que pudiera considerarse falso negativo hasta 15 meses después de terminado los dos años de estudio clínico.

La tabla 8 recoge las pruebas confirmatorias utilizadas tras un resultado positivo obtenido con el SEEKER™.

Tabla 8. Métodos utilizados para determinar el estado clínico de los neonatos con resultado positivo en el cribado		
Enfermedad	Prueba confirmatoria	
MPS-I	-ensayo enzimático (IDUA) en leucocitos -análisis de mutaciones en el ADN	
Pompe	-ensayo enzimático (GAA) en leucocitos -ensayo tetrasacárido de glucosa en orina -creatina quinasa	
Gaucher	-ensayo enzimático (GBA) en leucocitos -análisis de mutaciones en el ADN	
Fabry	Varones: -ensayo enzimático (GLA) en leucocitos -análisis de mutaciones en el ADN	Hembras: -análisis de mutaciones en el ADN
GAA: α -1,4-glucosidasa ácida o maltasa ácida; GBA: beta-glucosidasa o glucosilceramida o glucocerebrosidasa; GLA: alfa-galactosidasa-A; IDUA: α -L-iduronidasa; MPS-I: Mucopolisacaridosis I		

Los valores de corte de alto riesgo y sus límites sufrieron modificaciones a lo largo del estudio. Estos cambios fueron aprobados por el *Lysosomal Storage Disorders Task Force*. Los cambios se justificaron con el fin de reducir el número de falsos negativos, reducir la tasa de falsos positivos, adaptar los valores a los cambios estacionales (el calor y la humedad puede reducir la actividad de las enzimas lisosomales). Por otro lado, a lo largo del estudio se observó la necesidad de establecer diferentes valores de corte dependiendo de la edad del neonato.

IV.1.3. Calidad metodológica del principal estudio

Existen limitaciones en este estudio, principalmente debido a su diseño. Se trata de un estudio observacional de seguimiento de una única cohorte, por lo que su evidencia parte de niveles bajos de calidad (véase anexo 3). El punto fuerte del estudio es la ausencia de sesgo de selección de sujetos al tratarse de un cribado universal. Por el contrario hay una serie de limitaciones que deben ser resaltadas. En primer lugar, no hay comparación con una cohorte no sometida a cribado por lo que no podemos conocer la verdadera efectividad comparada. Al tratarse de un estudio de implantación de programa de cribado poblacional, los sujetos no fueron sometidos a la prueba de referencia. En segundo lugar, el horizonte temporal no es de largo plazo luego no podemos conocer las consecuencias relacionadas con el diagnóstico y tratamiento tempranos (*lead-time bias*). Esto es especialmente relevante en aquellos problemas de salud donde la evolución de los pacientes puede ser variada en función de la gravedad (*length time bias*). Además, el seguimiento de 15 meses de este estudio puede ser insuficiente en algunas de estas enfermedades donde los síntomas pueden aparecer mucho más tarde. En tercer lugar, y relacionado con el anterior, existe cierto riesgo de detectar casos cuya actividad enzimática no resulte en consecuencias clínicas de relevancia, lo cual puede conllevar un riesgo de sobredetección o incluso sobrediagnóstico.

Por otro lado, los propios autores reconocen una serie de limitaciones de su estudio[23]. Para empezar justifican el hecho de que no haya cegamiento en el estudio. Los resultados eran evaluados utilizando un algoritmo desarrollado por MSPHL. Este algoritmo requería de decisiones para retestar basándose en los resultados del test inicial y decisiones para referir a pruebas confirmatorias basadas en una serie de criterios de valoración de riesgos. Otras limitaciones fueron[23]:

- No se pudo recoger muestras nuevas en caso de resultado indeterminado. En consecuencia, se asumió normalidad en aquellas muestras en las que se tratase de un programa implementado, y no un estudio, se hubiera solicitado una nueva muestra de sangre seca para repetir la prueba.
- Durante el estudio hubo algunos valores de corte por debajo del valor de detección. Se contactó con los centros diagnósticos y se confirmó que no se produjeron diagnósticos adicionales durante el seguimiento.
- A lo largo del estudio se fueron modificando los valores de corte, estableciéndose distintos valores para cada una de las

enfermedades y para distintas edades (0-6 días; 7-13 días; 14 días o más).

La variabilidad en la recogida de gotas de sangre seca lleva a un alto coeficiente de variabilidad cercano a los valores de corte[32]. Esta variabilidad se intentó reducir de dos maneras distintas: estableciendo el valor de cortelímite por encima del valor de corte de alto riesgo (reproducibilidad del ensayo realizada al menos dos veces); y repitiendo el análisis cuando el resultado estaba por debajo del valor de corte límite.

En total la tasa de retests fue 1,142 (14,2% por espécimen): un 5,7% se debió a datos inválidos generados por el dispositivo y un 8,5% se debió a valores de actividad por debajo del punto de corte límite para uno de los ensayos (como es requerido en el protocolo de cribado)[23]. Esta tasa de retests podría considerarse elevada, sobretodo si tenemos en cuenta que se considera óptimo que el número total de muestras no válidas sea inferior al 0,5% del total de muestras recibidas y que el número de muestras que se soliciten por enfermedad debido a resultado dudoso no debe superar el 1% [32].

Por último, se considera que puede haber cierto riesgo de sesgo relacionado con el papel del patrocinador ya que la empresa tuvo un papel claro como promotor del estudio.

Aunque la calidad de la evidencia no es alta de acuerdo a los estándares habituales, este estudio se presenta por la FDA como un ejemplo de toma de decisiones basado en un ensayo integrado en la práctica clínica real y el uso de *real world data*[33].

IV.1.4. Descripción y análisis de los resultados del principal estudio

Un total de 154.412 neonatos fueron cribados, siendo 153.697 el número de sujetos analizados al tener al menos una muestra válida (Tabla 9). En el dossier presentado por la compañía a la FDA [23] se incluyen los resultados del estudio pivotal separadamente (Tabla 10) y los resultados del estudio completo incluyendo fase piloto y fase pivotal (Tabla 11). Según informaciones del sistema de vigilancia del *Missouri Department of Health and Senior Services* (MDHSS) no hubo ningún caso de falso negativo durante los dos años de estudio ni en los 15 meses siguientes a la conclusión del estudio. La tasa de falsos positivos para cada enfermedad estuvo por debajo del 0,1%, valor habitualmente utilizado para el cribado neonatal (Tabla 11).

La incidencia hallada en el estudio es comparable a la publicada según afirman los autores del informe, salvo en el caso de la enfermedad de Pompe donde la incidencia hallada durante el estudio fue 3 veces superior a la encontrada en la literatura (Tabla 12).

Los valores de corte por enfermedad y grupo de edad definitivos se recogen en la tabla 13.

Estudio	Sujetos cribados	Sujetos analizados*	Muestras válidas analizadas
Fase piloto	48.813	48.608	-
Fase pivotal	105.599	105.089	-
Total estudio	154.412	153.697	175.548**

*Con al menos una muestra válida.
 **Para algunos neonatos se analizó más de una muestra.

Medida de resultado	IDUA (MPS-I)	GAA (Pompe)	GBA (Gaucher)	GLA (Fabry)
Supuestamente normal	105.056	105.044	105.081	105.029
Supuestamente afectado	33	45	8	60
Verdaderos positivos	0	7	2	30
Falsos positivos	31	38	5	26
Sin prueba confirmatoria por rechazo o mudanza	2	-	1	4
Por debajo de valor de corte de alto riesgo/No referidos	18	65	55	140
Tasa de falsos positivos	0,029%	0,036%	0,005%	0,025%
Tasa de falsos positivos, incluyendo aquellos por debajo de valor de corte de alto riesgo y no referidos	0,047%	0,098%	0,057%	0,158%

*Con al menos una muestra válida
 GAA: α -1,4-glucosidasa ácida o maltasa ácida; GBA: beta-glucosidasa o glucosilceramida o glucocerebrosidasa; GLA: alfa-galactosidasa-A; IDUA: α -L-iduronidasa; MPS-I: Mucopolisacaridosis I

Tabla 11. Rendimiento clínico durante todo el estudio (piloto y fase pivotal)				
Medida de resultado	IDUA (MPS-I)	GAA (Pompe)	GBA (Gaucher)	GLA (Fabry)
Supuestamente afectado	73	79	19	104
Verdaderos positivos	1	17	3	52
Falsos positivos	31+4+35	33+14+14	13+2	47
Rechado/Mudanza	2	1	1	5
Tasa de falsos positivos	0,045%	0,039%	0,010%	0,030%

*Con al menos una muestra válida
 GAA: α-1,4-glucosidasa ácida o maltasa ácida; GBA: beta-glucosidasa o glucosilceramida o glucocerebrosidasa; GLA: alfa-galactosidasa-A; IDUA: α-L-iduronidasa; MPS-I: Mucopolisacaridosis I

Tabla 12. Comparación de valores de incidencia hallados durante el estudio y valores de incidencia publicados				
Medida de resultado	IDUA (MPS-I)	GAA (Pompe)	GBA (Gaucher)	GLA (Fabry)
Incidencia hallada durante el estudio (sobre 153.697 neonatos)	1:153.697	1:9.041	1:51.232	1:2.956
Incidencia publicada según autores del informe	1:54.000 – 1:185.000	1:28.000	1:57.000	1:1.500 – 1:13.000

GAA: α-1,4-glucosidasa ácida o maltasa ácida; GBA: beta-glucosidasa o glucosilceramida o glucocerebrosidasa; GLA: alfa-galactosidasa-A; IDUA: α-L-iduronidasa; MPS-I: Mucopolisacaridosis I

Tabla 13. Valores de corte de alto riesgo por enfermedad y grupo de edad (µmol/L/hora)				
Grupo de edad	IDUA (MPS-I)	GAA (Pompe)	GBA (Gaucher)	GLA (Fabry)
1-6 días	1,50	7,20	5,50	7,00
7-13 días	1,50	4,50	4,00	5,00
≥ 14 días	1,50	4,50	4,00	3,00

GAA: α-1,4-glucosidasa ácida o maltasa ácida; GBA: beta-glucosidasa o glucosilceramida o glucocerebrosidasa; GLA: alfa-galactosidasa-A; IDUA: α-L-iduronidasa; MPS-I: Mucopolisacaridosis I

IV.1.5. Otros estudios

Se identificaron 2 artículos relacionados con un estudio realizado en Brasil[29,30]. Camargo et al. publicaron en 2018 los resultados preliminares de un estudio realizado en Brasil[30]. Utilizaron plataforma SEEKER™ en muestras de 10.527 neonatos de entre 2 y 14 días

seleccionadas aleatoriamente de entre aquellas recibidas como parte del programa de cribado neonatal en Porto Alegre. Se identificaron 4 muestras con actividad por debajo del valor de corte: dos casos de MPS-I, un caso de Pompe y un caso de Gaucher. Posteriormente, un grupo independiente analizó estas muestras y las clasificó como pseudodeficiencias, es decir, sin consecuencias clínicas. Los autores reconocen que no pueden descartar la existencia de falsos negativos aunque argumentan que la probabilidad de que estos casos se den es muy baja[30]. Bravo et al. presentan en su artículo los 4 casos en detalle [29].

IV.2. Coste-efectividad

No se han identificado estudios de coste-efectividad del sistema SEEKER™. La empresa confirma que no han realizado ni tienen planeado realizar estudios de coste-efectividad.

V. Impactos

Impacto en salud

El sistema SEEKER™ podría tener cierto impacto en la salud de los neonatos en aquellas EDL en las que la detección y tratamiento tempranos tuvieran efecto sobre la salud. En la actualidad, Orphanet señala que la enfermedad de Gaucher Tipo 1 y Tipo 3 y MPS-I se beneficiarían de este tratamiento temprano, pero no las demás EDL. La incertidumbre sobre los beneficios en salud es el principal motivo por el que el cribado neonatal poblacional de las EDL no está ampliamente difundido. La incorporación de estas condiciones a los programas de cribado debería venir precedida de una revisión exhaustiva de las bondades del diagnóstico y tratamiento tempranos. Para un mayor detalle véase “Guías y Directrices” en el apartado “Recomendaciones e investigación en curso”.

Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología

La principal consideración sobre la incorporación de una nueva enfermedad al programa de cribado neonatal radica en el hecho de que solo deben incorporarse aquellas enfermedades para las que se haya probado que la detección y tratamientos tempranos tienen un efecto positivo sobre la supervivencia y/o calidad de vida. En el caso de las EDL existen algunas dudas sobre esta efectividad por lo que el cribado puede suponer daños y podría estar éticamente y socialmente desaconsejado. No está recomendado el cribado para enfermedades sin tratamiento como por ejemplo la enfermedad de Gaucher Tipo 2. En caso de establecerse el programa de cribado se debe poner especial atención en que la información ofrecida a los padres y tutores cumpla los criterios éticos recomendados.

Desde el punto de vista organizativo, la nueva tecnología requeriría de algunos cambios en los laboratorios de referencia y entre los distintos servicios del SNS involucrados, ya que sería necesario establecer protocolos de actuación para la comunicación de resultados, pruebas diagnósticas, derivación a especialistas, y garantizar el acceso a intervenciones médicas eficaces o acciones preventivas que tengan

utilidad. Además, se deberían establecer medidas para controlar la calidad del programa de cribado.

La inclusión de la tecnología en la cartera básica significaría una modificación legal que comprometería a los servicios regionales de salud en España, que deberían adoptar y adaptar sus programas de cribado neonatal en consecuencia.

Para un mayor detalle véase “Guías y Directrices” en el apartado “Recomendaciones e investigación en curso”.

Impacto económico de la tecnología

La incorporación del SEEKER™ en el SNS tendría un gran impacto presupuestario ya que se trata de ampliar el programa de cribado neonatal poblacional a 4 enfermedades más haciendo uso de una tecnología que no es barata (al menos 7 € por neonato). No obstante, no existen en la actualidad estudios sobre el coste-efectividad de esta tecnología. Para un mayor detalle véase el apartado “Requerimiento para usar la tecnología”.

Contribución de los autores

Autores

- *Lidia García Pérez*. Economista de la Salud. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS). Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Gestión del proyecto, diseño, revisión de la literatura (selección y extracción y síntesis de datos), y redacción de este informe.
- *Estefanía Herrera Ramos*. Doctora en Ciencias de la Salud. Licenciada en Biología sanitaria-celular y Biología genético-molecular. Documentalista en Ciencias de la Salud. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Diseño y elaboración de la estrategia de búsqueda, consulta en bases bibliográficas, revisión de la literatura, extracción/síntesis de datos y redacción de este informe.
- *Ana Toledo Chávarri*. Socióloga. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS). Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN) - Análisis ético, social y legal, y redacción de este informe.
- *Felicitas Díaz-Flores Estévez*. Doctora en Medicina y Especialista en Bioquímica Clínica. Unidad de Diagnóstico Molecular del Hospital Universitario de Canarias. Profesor Asociado del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la ULL. Responsable del Laboratorio de Cribado Neonatal de Canarias - Redacción y revisión final de este informe.
- *María Sala Serra*. Cap de Secció d'Avaluació i Qualitat. Servei d'Epidemiologia i Avaluació, Hospital del Mar. Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) - Redacción y revisión final de este informe.

- *Pedro Serrano Aguilar*. Jefe del Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN) - Redacción y revisión final de este informe.

Empresas contactadas

- Baebies Inc (dirección postal: Baebies, Inc. 615 Davis Drive, Suite 800 Durham, NC 27560).

Referencias

1. Millington D, Norton S, Singh R, Sista R, Srinivasan V, Pamula V. Digital microfluidics comes of age: high-throughput screening to bedside diagnostic testing for genetic disorders in newborns. *Expert Rev. Mol. Diagn.* [Internet]. 2018;18(8):701–12. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1495076>
2. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Evaluation of Automatic Class III Designation for SEEKER System. Decision summary [Internet]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/DEN150035.pdf
3. Schielen P, Kemper E, Gelb M. Newborn Screening for Lysosomal Storage Diseases: A Concise Review of the Literature on Screening Methods, Therapeutic Possibilities and Regional Programs. *Int. J. Neonatal Screen.* [Internet]. 2017 Mar 29;3(2):6. Disponible en: <http://www.mdpi.com/2409-515X/3/2/6>
4. Millington D, Bali D. Current State of the Art of Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders. *Int. J. Neonatal Screen.* [Internet]. 2018;4(3):24. Disponible en: <http://www.mdpi.com/2409-515X/4/3/24>
5. Baby's First Test. Conditions Screened By State [Internet]. [cited 2018 Nov 22];Disponible en: <https://www.babysfirsttest.org/newborn-screening/states>
6. Colon C, Ortolano S, Melcon-Crespo C, Alvarez J V, Lopez-Suarez OE, Couce ML, et al. Newborn screening for Fabry disease in the north-west of Spain. *Eur. J. Pediatr.* 2017;176(8):1075–81.
7. Asociación Española de Cribado Neonatal. Programas de cribado neonatal en España [Internet]. [cited 2018 Nov 22];Disponible en: https://aecne.es/pdf/datos_acumulados_2016.pdf
8. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA permits marketing of first newborn screening system for detection of four, rare metabolic disorders [Internet]. 2017 [cited 2018 Nov 22];Disponible en: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncement/s/ucm539893.htm>
9. Baebies. Baebies Announces CE Mark for SEEKER, an Innovative Newborn Screening Platform for Lysosomal Storage Diseases [Internet]. Disponible en: <https://www.pr.com/press-release/724945>
10. National Institute of Neurological Disorders and Stroke.

- Enfermedades por almacenamiento de lípidos [Internet]. [cited 2018 Nov 22]; Disponible en: https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/enfermedades_por_almacenamiento_de_lipidos.htm
11. Orphanet. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos [Internet]. [cited 2018 Nov 22]; Disponible en: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=ES>
 12. Ministério da Saúde. Dados sobre o Programa Nacional de Triagem Neonatal [Internet]. [cited 2018 Nov 22]; Disponible en: <http://portalms.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-da-triagem-neonatal/dados-sobre-o-programa-nacional-de-triagem-neonatal>
 13. Dobrow MJ, Hagens V, Chafe R, Sullivan T, Rabeneck L. Consolidated principles for screening based on a systematic review and consensus process. *Cmaj*. 2018;190(14):E422–9.
 14. Alfons S, Márquez S, Meléndez I, Núñez D, González A, Cabañas C, et al. Documento marco sobre cribado poblacional. *Doc. marco sobre cribado poblacional*. 2013;3–9.
 15. Pàmpols Ros T, Terracini B, Abajo Iglesias FJ, Feito Grande L, Martín-Arribas MC, Fernández Soria JM, et al. Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras (The Ethical Aspects of Population Screening Programme of Rare Diseases). *Rev. Esp. Salud Publica* [Internet]. 2010;84(2):121–36. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272010000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 16. Health Resources & Services Administration. Recommended Uniform Screening Panel [Internet]. [cited 2018 Nov 22]; Disponible en: <https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/index.html>
 17. Public Health England. The UK NSC recommendation on Gaucher disease screening in newborns (currently in consultation) [Internet]. [cited 2018 Nov 22]; Disponible en: <https://legacyscreening.phe.org.uk/gauchers>
 18. Public Health England. The UK NSC recommendation on mucopolysaccharidosis type I [Internet]. [cited 2018 Nov 22]; Disponible en: <https://legacyscreening.phe.org.uk/mps1>
 19. Rairikar M V., Case LE, Bailey LA, Kazi ZB, Desai AK, Berrier KL, et al. Insight into the phenotype of infants with Pompe disease identified by newborn screening with the common c.-32-13T >G “late-onset” GAA variant. *Mol. Genet. Metab.* [Internet]. 2017 Nov;122(3):99–107. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719217305012>

20. M^a Martínez Férez I, Márquez Peláez S. Cribado neonatal ampliado de enfermedades lisosomales mediante espectrometría de masas. Revisión sistemática y evaluación económica. 2011.
21. Committee on Genetics. Committee Opinion No. 691: Carrier Screening for Genetic Conditions. *Obstet. Gynecol.* [Internet]. 2017;129(3):e41–55. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28225426%5Cnhttp://insights.ovid.com/crossref?an=00006250-201703000-00048%5Cnhttp://insights.ovid.com/crossref?an=00006250-201703000-00048%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28225426>
22. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann. Intern. Med.* [Internet]. 2011 Oct 18;155(8):529–36. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22007046>
23. Baebies. SEEKERTM. Clinical study report [Internet]. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/ClinicalChemistryandClinicalToxicologyDevicesPanel/UCM515325.pdf>
24. Baebies. SEEKERTM. Executive Summary [Internet]. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/ClinicalChemistryandClinicalToxicologyDevicesPanel/UCM515324.pdf>
25. Center for Devices and Radiological Health (CDRH). Food and Drug Administration (FDA). FDA Executive Summary [Internet]. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/ClinicalChemistryandClinicalToxicologyDevicesPanel/UCM515322.pdf>
26. Sista RS, Eckhardt AE, Wang T, Graham C, Rouse JL, Norton SM, et al. Digital microfluidic platform for multiplexing enzyme assays: Implications for lysosomal storage disease screening in newborns. *Clin. Chem.* 2011;57(10):1444–51.
27. Sista RS, Wang T, Wu N, Graham C, Eckhardt A, Bali D, et al. Rapid assays for Gaucher and Hurler diseases in dried blood spots using digital microfluidics. *Mol. Genet. Metab.* [Internet]. 2013 Jun;109(2):218–20. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719213000991>

28. Sista RS, Wang T, Wu N, Graham C, Eckhardt A, Winger T, et al. Multiplex newborn screening for Pompe, Fabry, Hunter, Gaucher, and Hurler diseases using a digital microfluidic platform. *Clin. Chim. Acta* [Internet]. 2013 Sep;424(2):12–8. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cin20&AN=104030663&site=ehost-live>
29. Bravo H, Neto EC, Schulte J, Pereira J, Filho CS, Bittencourt F, et al. Investigation of newborns with abnormal results in a newborn screening program for four lysosomal storage diseases in Brazil. *Mol. Genet. Metab. Reports* [Internet]. 2017;12(May):92–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2017.06.006>
30. Camargo Neto E, Schulte J, Pereira J, Bravo H, Sampaio-Filho C, Giugliani R. Neonatal screening for four lysosomal storage diseases with a digital microfluidics platform: Initial results in Brazil. *Genet. Mol. Biol.* 2018;41(2):414–6.
31. Hopkins P V, Campbell C, Klug T, Rogers S, Raburn-Miller J, Kiesling J. Lysosomal storage disorder screening implementation: findings from the first six months of full population pilot testing in Missouri. *J. Pediatr.* [Internet]. 2015 Jan;166(1):172–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.09.023>
32. Asociación Española de Cribado Neonatal. Recomendaciones de la Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE). Indicadores básicos de calidad de un programa de cribado neonatal. [Internet]. 2012. 9 p. Disponible en: <http://aecne.es/pdf/recomendaciones.pdf>
33. Waters M. Harnessing Real-World Data (RWD) for and from in vitro Diagnostics (IVDs) [Internet]. 2018; Disponible en: https://www.ispor.org/docs/default-source/presentations/1448.pdf?sfvrsn=40fe68b4_1

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

Medline-Ovid		
1	exp lysosomal storage disease/	25126
2	(lysosomal storage or lysosome storage or (lysosomal adj2 (disorder* or disease*))).ti,ab,kw.	5940
3	((Pompe or Gaucher or Fabry or Hurler or Scheie or Hurler-Scheie or Mucopolysaccharidosis) not fabry-perot).ti,ab,kw.	11200
4	1 or 2 or 3	29091
5	exp microfluidics/	6474
6	(digital microfluidics or microfluid* or seeker* or lysosomal storage disorder newborn screening test system).ti,ab,de.	30952
7	5 or 6	30975
8	4 and 7	18

EMBASE – Elsevier		
1	(pompe:ti,ab,de OR gaucher:ti,ab,de OR fabry:ti,ab,de OR hurler:ti,ab,de OR 'mucopolysaccharidosis':ti,ab,de) NOT 'fabry-perot'	25855
2	lysosome storage disease/exp OR 'lysosomal storage' OR 'lysosomal storage disease' OR 'lysosomal storage diseases' OR 'lysosomal storage diseases, nervous system' OR 'lysosome storage' OR 'lysosome storage	59462

	disease'	
3	#1 OR #2	31112
4	digital microfluidics'/exp OR 'digital microfluidics' OR microfluid* OR seeker* OR 'lysosomal storage disorder newborn screening test system'	33302
5	#3 AND #4	52

WOS – Clarivate Analytics		
1	TEMA: ((digital microfluidics or microfluid* or seeker* or "lysosomal storage disorder newborn screening test system"))	94578
2	#2 OR #1	37565
3	TEMA: ((Pompe or Gaucher or Fabry or Hurler or Scheie or Hurler-Scheie or Mucopolysaccharidosis) not fabry-perot)	30014
4	TEMA: (lysosomal storage or lysosome storage or (lysosomal NEAR/2 disorder*) or (lysosomal NEAR/2 disease*))	13509
5	#4 AND #3	37

Anexo 2. Artículos excluidos

- Clarke LA, Atherton AM, Burton BK, Day-Salvatore DL, Kaplan P, Leslie ND, et al. Mucopolysaccharidosis Type I Newborn Screening: Best Practices for Diagnosis and Management. *J. Pediatr.* 2017;182:363–70.
- Graham C, Sista RS, Kleinert J, Wu N, Eckhardt A, Bali D, et al. Novel application of digital microfluidics for the detection of biotinidase deficiency in newborns. *Clin. Biochem.* 2013 Dec;46(18):1889–91.
- Hopkins PV, Campbell C, Klug T, Rogers S, Raburn-Miller J, Kiesling J. Lysosomal storage disorder screening implementation: Findings from the first six months of full population pilot testing in Missouri. *J. Pediatr.* 2015;166(1):172–7.
- Kwapiszewski R, Skolimowski M, Ziółkowska K, Jędrych E, Chudy M, Dybko A, et al. A microfluidic device with fluorimetric detection for intracellular components analysis. *Biomed. Microdevices.* 2011;13(3):431–40.
- Millington DS, Sista R, Eckhardt A, Rouse J, Bali D, Goldberg R, et al. Digital Microfluidics: A Future Technology in the Newborn Screening Laboratory? *Semin. Perinatol.* 2010 Apr;34(2):163–9.
- Millington D, Norton S, Singh R, Sista R, Srinivasan V, Pamula V. Digital microfluidics comes of age: high-throughput screening to bedside diagnostic testing for genetic disorders in newborns. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2018;18(8):701–12.
- Shen J, Zhou Y, Lu T, Peng J, Lin Z, Huang L, et al. An integrated chip for immunofluorescence and its application to analyze lysosomal storage disorders. *Lab Chip.* 2012;12(2):317–24.

Anexo 3. Calidad del estudio principal (Misuri) valorada por medio del instrumento QUADAS-2

Riesgo de sesgos	
Selección de pacientes	Bajo
Prueba índice	Bajo
Prueba de referencia	-
Flujo y cronograma	-
Papel e impacto del patrocinador	Alto
Aplicabilidad	
Selección de pacientes	Bajo
Prueba índice	Indeterminado
Prueba de referencia	-

Anexo 4. Lista de verificación de posibles aspectos éticos, de pacientes, organizativos, sociales y legales

Para la evaluación de los aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes relativos a la tecnología, se ha utilizado como base el marco evaluativo de EUnetHTA en el CoreModel 3.0 [EUnetHTA 2015] y así como los criterios establecidos por la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud [Hausmann et al. 2010].

Se ha realizado una búsqueda de información específica para responder en las preguntas sobre los aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes mencionados en dicho marco evaluativo. Los hallazgos de la revisión de la literatura se han incluido en los apartados I.2.4 Recomendaciones e investigación en curso y V. Impacto. Una lista de verificación de dichos aspectos puede encontrarse a continuación.

Criterios	Sí/No
Ético	
1.1 La introducción de la tecnología descrita y su posible uso/no uso frente al comparador existente, ¿da lugar a nuevas cuestiones éticas?	Sí
1.2 ¿La nueva tecnología descrita presenta diferencias con el comparador existente que puedan ser éticamente relevantes?	Sí
Organizativo	
2.1 La introducción de la tecnología descrita y su posible uso/no uso ¿requiere de cambios organizativos?	Sí
2.2 ¿La nueva tecnología descrita presenta diferencias con el comparador existente que puedan ser desde el punto de vista organizativo relevantes?	Sí
De pacientes y social	
3.1 La introducción de la tecnología descrita y su posible uso/no uso frente al comparador existente, ¿da lugar a nuevas cuestiones sociales?	Sí
3.2 ¿La nueva tecnología descrita presenta diferencias con el comparador existente que puedan ser socialmente relevantes?	Sí
Legal	
4.1 La introducción de la tecnología descrita y su posible uso/no uso frente al comparador existente, ¿da lugar a nuevas cuestiones legales?	Sí
Basada en Hausmann y Blasco (2010) y Core Model 3.0 de EUnetHTA (2015).	

Referencias:

- The EUnetHTA JA 2. HTA Core Model ® Online User guide. 2015
- Hausmann A, Blasco J, Almazan C, Linertová R, López de Argumedo M, Hermosilla T. Elaboración y validación de instrumentos metodológicos para la evaluación de productos de las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias: Manual para la Evaluación Ética en la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSC. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2010.

