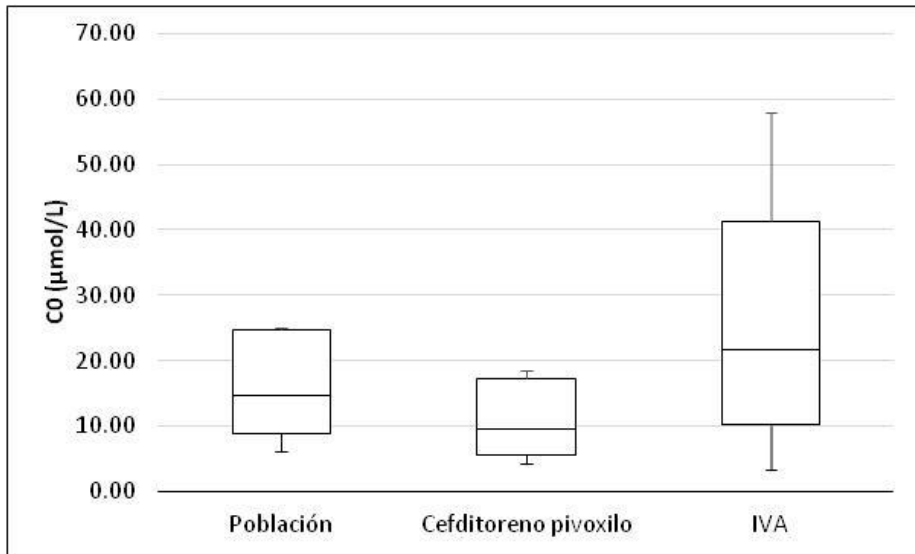


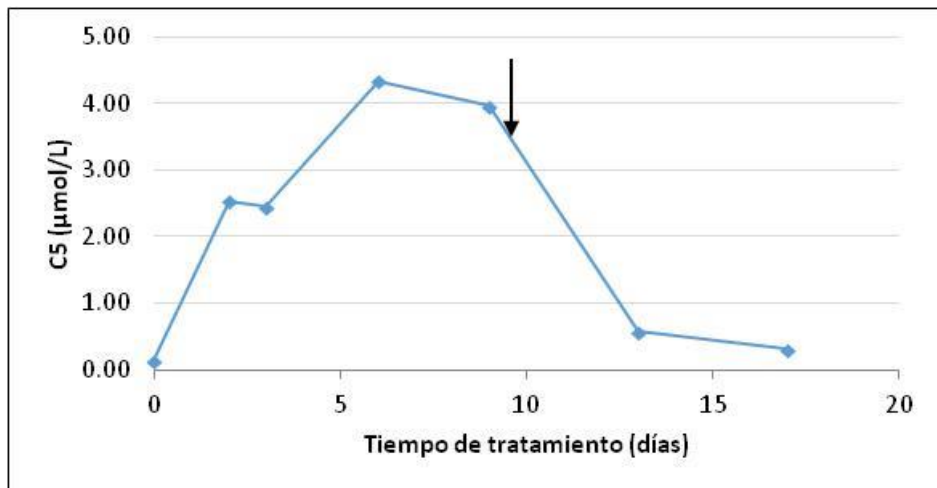
Figura 3
Distribución de concentraciones de C0 a las 48 horas de vida en población general de neonatos, hijos de madres tratadas con CFP al final de la gestación, y casos diagnosticados de IVA



Las

cajas representan los percentiles 10, 50 y 90; las líneas representan los percentiles 1 (línea inferior) y 99 (línea superior)

Figura 4
Evolución de la concentración de C5 en una paciente no gestante tratada con CFP



DISCUSIÓN

Los casos presentados, correspondientes a neonatos cuyas madres habían sido tratadas con CFP al final de la gestación, muestran una concentración de C5 en sangre superior al punto de corte para el cribado neonatal de IVA. La magnitud de esta elevación es variable, lo que se podría explicar por diferencias individuales en la eliminación del metabolito, porque a unas gestantes se les prescribiera una dosis menor que a otras (posología de 400 mg frente a 200 mg cada 12 horas), o por la finalización del tratamiento varios días antes del parto (dando más tiempo al organismo del neonato para eliminar el pivalato). Una vez cesada la exposición al CFP, se puede considerar que la concentración de C5 se normaliza aproximadamente a las tres semanas de vida. Esto es lo que hemos observado en todos los casos a los que se hizo un seguimiento desde nuestro laboratorio excepto en uno de ellos, que presentó una concentración aún elevada a los 19 días de vida. No obstante, aunque no disponemos de valores de referencia a dicha edad para la concentración de C5, el valor obtenido en este caso se debería considerar como una elevación leve ($P99.5 = 0.60 \mu\text{mol/L}$ a la semana de vida, algo superior al $P99.5$ a las 48 horas de vida).

El resultado de la comparación con los casos diagnosticados de IVA incluidos en la base de datos del proyecto Region 4 Stork muestra una probabilidad variable (alta en la mitad de los casos) pero siempre informativa de padecer IVA en todos los casos presentados, lo que se confirma por el solapamiento entre la distribución de valores de concentración de C5 de nuestra serie y la de los casos diagnosticados. Los casos incluidos en esta base de datos proceden de programas de cribado neonatal de todo el mundo y constituyen una población heterogénea en cuanto a edad, procedimiento analítico, punto de corte de cribado y criterios diagnósticos; no obstante, dada la baja prevalencia de la enfermedad⁽³⁾, esta fuente es actualmente la más completa para comparar casos.

En humanos, la eliminación del ácido pivalico se produce mediante su excreción en orina tras conjugación con carnitina⁽¹³⁾. Se ha descrito en varias ocasiones una reducción de la concentración sanguínea de carnitina asociada a tratamiento con profármacos formados por ésteres de ácido pivalico^(16,17,18,19,20,21). Algunos autores han relacionado además esta deficiencia secundaria de carnitina con manifestaciones clínicas, principalmente encefalopatía asociada a hipoglucemia^(22,23), si bien no se han observado manifestaciones en todos los casos de hipocarnitinemia⁽²⁴⁾. En nuestra serie, la concentración de carnitina en la muestra extraída a las 48 horas de vida solo fue baja en 3 de los 18 casos, siendo la distribución de este analito similar a la de la población general de neonatos, por lo que no parece que este analito sea un buen marcador de elevación de C5 por acumulación de pivalato.

Los tres casos con concentración baja de carnitina presentaron valores intermedios de C5 dentro de la serie, por lo que parece no haber una correlación entre la concentración de C5 y la deficiencia de carnitina secundaria al tratamiento. Aunque no disponemos de información sobre la duración de la exposición de los niños al medicamento, no parece probable que estas diferencias en la concentración de carnitina se puedan explicar porque la exposición fuera más o menos prolongada. En este sentido, Kobayashi y cols., no encontraron una correlación entre la duración de la exposición y la concentración de carnitina, si bien su serie de casos es muy heterogénea, y la información de que disponían incompleta⁽²⁴⁾. La carnitina es un producto que se sintetiza por el organismo, aunque durante la infancia podría haber una dependencia mayor de su ingesta con la dieta probablemente debido a una inmadurez en su ruta sintética⁽²⁵⁾. Teniendo esto en cuenta, la diferencia observada en las concentraciones de carnitina se podría explicar por una distinta disponibilidad dietética y, en menor medida, por factores individuales relacionados con la biosíntesis de carnitina.

Los resultados de la paciente no gestante tratada con CFP muestran una elevación de la concentración de C5. Este efecto ya se había descrito previamente para este profármaco por otros autores⁽²⁴⁾. A pesar de haber sido tratada con dosis bajas (200 mg cada 12 horas), las concentraciones alcanzadas pocos días después de empezar el tratamiento son similares a las más altas obtenidas en los casos de nuestra serie. Estos altos niveles de C5, obtenidos a pesar de las bajas dosis administradas (200 mg/12 horas), se podrían deber a que el pivalato o el profármaco tengan unas propiedades farmacocinéticas diferentes en el caso de las gestantes, o, más probablemente, a que el cese de aporte de pivalato a los neonatos por parte de la madre tras el parto haga que disminuya la concentración de C5.

Los resultados obtenidos en este estudio no permiten sacar conclusiones sobre si el tratamiento afecta de forma similar a la concentración de C5 de todos los neonatos con madres tratadas con CFP, ni sobre sus posibles implicaciones clínicas. Es posible que neonatos cuyas madres fueron tratadas al final de la gestación no den valores altos de C5. No obstante, esta serie de casos muestra que el CFP se prescribe a mujeres gestantes, y que su administración al final de la gestación a dosis terapéuticas puede provocar una elevación de la concentración de C5 en muestras de sangre seca impregnada en papel para el cribado neonatal de ECM. Estos datos se deben tener en cuenta en el ámbito clínico, especialmente por obstetras y médicos de Atención Primaria, a la hora de escoger entre distintas alternativas terapéuticas para el tratamiento de infecciones en gestantes, y en los laboratorios de cribado neonatal al interpretar resultados con elevación de C5. Dada la gravedad que puede representar esta enfermedad, un resultado positivo en el cribado sin infomación sobre la historia clínica de la madre, obligaría a movilizar inmediatamente a la familia y a la unidad clínica de referencia para hacer el seguimiento del caso. Debido a la angustia que puede generar un caso positivo de cribado neonatal en las familias tras

un reciente alumbramiento^(26,27,28), es importante que el prescriptor del tratamiento con CFP informe a las gestantes de que se pueden obtener resultados positivos o dudosos en el cribado neonatal de ECM de su hijo, y que se alerte al laboratorio de una posible interferencia en los resultados del cribado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chace DH, Kalas TA, Naylor EW. Use of tandem mass spectrometry for multianalyte screening of dried blood specimens from newborns. *Clin Chem*. 2003 Nov;49(11):1797-817.
2. Volckey J, Ensenauer R. Isovaleric acidemia: new aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006 May 15;142C(2):95-103.
3. Moorthie S, Cameron L, Sagoo GS, Bonham JR, Burton H. Systematic review and meta-analysis to estimate the birth prevalence of five inherited metabolic diseases. *J Inherit Metab Dis*. 2014 Nov;37(6):889-98.
4. Couce ML, Aldamiz-Echevarría L, Bueno MA, Barros P, Belanger-Quintana A, Blasco J, et al. Genotype and phenotype characterization in a Spanish cohort with isovaleric acidemia. *J Hum Genet*. 2017 Mar;62(3):355-360.
5. Boemer F, Schoos R, de Halleux V, Kalenga M, Debray FG. Surprising causes of C5-carnitine false positive results in newborn screening. *Mol Genet Metab*. 2014 Jan;111(1):52-4.
6. Yahyaoui R, Rueda I, Dayaldasani A, Boemer F. C5-carnitine false positive results in newborn screening: what is the cause? *Med Clin (Barc)*. 2015 Feb 20;144(4):181-2.
7. Abdenur JE, Chamoles NA, Guinle AE, Schenone AB, Fuertes AN. Diagnosis of isovaleric acidemia by tandem mass spectrometry: false positive result due to pivaloyl-carnitine in a newborn screening programme. *J Inherit Metab Dis*. 1998 Aug;21(6):624-30.
8. Carling RS, Burden D, Hutton I, Randle R, John K, Bonham JR. Introduction of a Simple Second Tier Screening Test for C5 Isobars in Dried Blood Spots: Reducing the False Positive Rate for Isovaleric Acidemia in Expanded Newborn Screening. *JIMD Rep*. 2017 Jun 20. doi: 10.1007/8904_2017_33. [Epub ahead of print].
9. Minkler PE, Stoll MSK, Ingalls ST, Hoppel CL. Selective and accurate C5 acylcarnitine quantitation by UHPLC-MS/MS: Distinguishing true isovaleric acidemia from pivalate derived interference. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2017 Sep 1;1061-1062:128-133.

10. Darkes MJ, Plosker GL. Cefditoren pivoxil. *Drugs*. 2002;62(2):319-36; discussion 337-8.
11. Wellington K, Curran MP. Cefditoren pivoxil: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs*. 2004;64(22):2597-618.
12. Guay DR. Review of cefditoren, an advanced-generation, broad-spectrum oral cephalosporin. *Clin Ther*. 2001 Dec;23(12):1924-37; discussion 1923.
13. Brass EP. Pivalate-generating prodrugs and carnitine homeostasis in man. *Pharmacol Rev*. 2002 Dec;54(4):589-98.
14. Marquardt G, Currier R, McHugh DM, Gavrilov D, Magera MJ, Matern D, et al. Enhanced interpretation of newborn screening results without analyte cutoff values. *Genet Med*. 2012 Jul;14(7):648-55.
15. McHugh D, Cameron CA, Abdenur JE, Abdulrahman M, Adair O, Al Nuaimi SA, et al. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. *Genet Med*. 2011 Mar;13(3):230-54.
16. Holme E, Greter J, Jacobson CE, Lindstedt S, Nordin I, Kristiansson B, Jodal U. Carnitine deficiency induced by pivampicillin and pivmecillinam therapy. *Lancet*. 1989 Aug 26;2(8661):469-73.
17. Abrahamsson K, Eriksson BO, Holme E, Jodal U, Lindstedt S, Nordin I. Impaired ketogenesis in carnitine depletion caused by short-term administration of pivalic acid prodrug. *Biochem Med Metab Biol*. 1994 Jun;52(1):18-21.
18. Ito T, Sugiyama N, Kobayashi M, Kidouchi K, Itoh T, Uemura O, Sugiyama K, Togari H. Alteration of ammonia and carnitine levels in short-term treatment with pivalic acid-containing prodrug. *Tohoku J Exp Med*. 1995 Jan;175(1):43-53.
19. Abrahamsson K, Eriksson BO, Holme E, Jodal U, Jönsson A, Lindstedt S. Pivalic acid-induced carnitine deficiency and physical exercise in humans. *Metabolism*. 1996 Dec;45(12):1501-7.
20. Jia YY, Lu CT, Feng J, Song Y, Zhao JY, Wang S, Sun Y, Wen AD, Yang ZF, Hang TJ. Impact on L-carnitine Homeostasis of Short-term Treatment with the Pivalate Prodrug Tenofovir Dipivoxil. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2013 Dec;113(6):431-5.
21. Yamada K, Kobayashi H, Bo R, Takahashi T, Hasegawa Y, Nakamura M, Ishige N, Yamaguchi S. Elimination of pivaloylcarnitine by sivelestat sodium in two children. *Mol Genet Metab*. 2015 Nov;116(3):192-4.
22. Makino Y, Sugiura T, Ito T, Sugiyama N, Koyama N. Carnitine-associated encephalopathy caused by long-term treatment with an antibiotic containing pivalic acid. *Pediatrics*. 2007 Sep;120(3):e739-41.
23. Ito M, Fukuda M, Suzuki Y, Wakamoto H, Ishii E. Carnitine-related hypoglycemia caused by 3 days of pivalate antibiotic therapy in a patient with severe muscular dystrophy: a case report. *BMC Pediatr*. 2017 Mar 14;17(1):73.
24. Kobayashi H, Fukuda S, Yamada K, Hasegawa Y, Takahashi T, Purevsuren J, Yamaguchi S. Clinical Features of Carnitine Deficiency Secondary to Pivalate-Conjugated Antibiotic Therapy. *J Pediatr*. 2016 Jun;173:183-7.
25. Rebouche CJ, Engel AG. Tissue distribution of carnitine biosynthetic enzymes in man. *Biochim Biophys Acta*. 1980 Jun 5;630(1):22-9.
26. Hewlett J, Waisbren SE. A review of the psychosocial effects of false-positive results on parents and current communication practices in newborn screening. *J Inherit Metab Dis*. 2006 Oct;29(5):677-82.
27. Dhondt JL. Expanded newborn screening: social and ethical issues. *J Inherit Metab Dis*. 2010 Oct;33(Suppl 2):S211-7.
28. Tu WJ, He J, Chen H, Shi XD, Li Y. Psychological effects of false-positive results in expanded newborn screening in China. *PLoS One*. 2012;7(4):e36235.