

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos valorados críticamente

¿Es eficiente realizar cribado neonatal universal de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa?

Fernández Rodríguez M¹, Orejón de Luna G²

¹CS de Potes. Madrid (España).

²CS General Ricardos. Madrid (España).

Correspondencia: Mercedes Fernández Rodríguez, mer763@hotmail.com

Palabras clave en inglés: congenital adrenal hiperplasia; sensitivity; specificity; neonatal screening.

Palabras clave en español: hiperplasia suprarrenal congénita; sensibilidad; especificidad; cribado neonatal.

Fecha de recepción: 29 de abril de 2012 • **Fecha de aceptación:** 17 de mayo de 2012

Fecha de publicación del artículo: 23 de mayo de 2012

Evid Pediatr. 2012;8:40.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Orejón de Luna G, Fernández Rodríguez M. ¿Es eficiente realizar cribado neonatal universal de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa? Evid Pediatr. 2012;8:40.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2012;8:40>

©2005-12 • ISSN: 1885-7388

¿Es eficiente realizar cribado neonatal universal de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa?

Fernández Rodríguez M¹, Orejón de Luna G²

¹CS de Potes. Madrid (España).

²CS General Ricardos. Madrid (España).

Correspondencia: Mercedes Fernández Rodríguez, mer763@hotmail.com

Referencia bibliográfica: Coulm B, Coste J, Tardy V, Ecosse E, Roussey M, Morel Y *et al*; DHCSF Study Group. Efficiency of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in children born in mainland France between 1996 and 2003. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166:113-20.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la eficiencia del cribado de la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa fue moderada en recién nacidos a término y muy baja en los recién nacidos prematuros. Los autores recomiendan suspender el cribado en los niños prematuros, tal y como se viene realizando hasta el momento.

Comentario de los revisores: el rendimiento del cribado de la hiperplasia suprarrenal congénita en los recién nacidos a término parece adecuado. No ocurre lo mismo en los prematuros, en los que existe una tasa importante de falsos positivos, lo que pone en duda su inclusión dentro de los cribados neonatales. Existen técnicas más específicas, pero también más costosas, que podrían mejorar la eficacia del cribado. Convendría realizar más estudios que valorasen si el aumento de eficacia compensa el aumento del gasto que supondría la implantación de estas técnicas de cribado.

Palabras clave: hiperplasia suprarrenal congénita; sensibilidad; especificidad; cribado neonatal.

Is it efficient to universal neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia 21-hydroxylase deficiency?

Abstract

Authors' conclusions: efficiency of screening for congenital adrenal hyperplasia 21-hydroxylase deficiency was moderate in term infants and very low in preterm infants. The authors recommend the discontinuation of screening as has been done so far, in premature infants.

Reviewers' commentary: performance of screening for congenital adrenal hyperplasia in infants born at term, it seems appropriate. Not so in preterm infants, where there is a high rate of false positives, which calls into question its inclusion within the neonatal screening. There are specific techniques but also more expensive, which could improve the effectiveness of screening. Should do more studies to rate this as well as economic studies that assess whether increase efficiency offsets the increase in spending would the implementation of these screening techniques.

Keywords: congenital adrenal hyperplasia; sensitivity; specificity; neonatal screening.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: valorar la eficiencia del programa de cribado neonatal para detectar el déficit de 21-hidroxilasa.

Diseño: estudio poblacional retrospectivo.

Emplazamiento: veintiún centros regionales de la Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE), en Francia.

Población de estudio: un total de 6 012 798 recién nacidos (RN) en Francia entre el 1 de enero 1996 y el 31 de diciembre de 2003.

Prueba diagnóstica: a los tres días de vida se determinaban los niveles de 17-hidroxiprogesterona (17OHP). Las técnicas empleadas para detectar la 17OHP fueron fluoroinmunoanálisis o radioinmunoanálisis; el umbral considerado positivo fue de 65 pg/spot. Según el genotipo, se clasificaron como forma clásica pierde sal (HACPS), virilizante simple y no clásica (NC).

Si el valor superaba el umbral establecido con fines de cribado, se realizaba la valoración de hiperplasia suprarrenal congénita (HAC). Si el cribado era positivo, se recogían los datos de edad gestacional (EG) y el peso al nacimiento, el cribado realizado, la 17OHP repetida y la técnica y el umbral utilizados. Otras variables registradas fueron sexo, edad, peso, natremia, anomalías en genitales según la clasificación de Prader y el genotipo CYP21A2.

Medición de resultado: se estudiaron como variables de resultado los indicadores de la eficiencia del cribado, la contribución del cribado al diagnóstico precoz y la mortalidad específica antes y durante el periodo de estudio.

La distribución de la EG de los casos negativos se estimó a partir del National Perinatal Survey en 1998 y 2003.

Se buscaron los falsos negativos anteriores a marzo 2010 utilizando cinco bases de datos, registros de los centros de cribado, por contacto con endocrinólogos pediátricos, en dos centros de genética.

Los casos con cribado positivo fueron finalmente clasificados como afectos de HAC (verdaderos positivos), no afectos (falsos positivos) o fallecidos. Se consideró que el cribado no contribuyó al diagnóstico precoz cuando este se hizo antes de recibir los resultados por existir historia familiar de enfermedad, diagnóstico prenatal, signos físicos sugestivos o clínica de depleción salina.

Resultados principales: el cribado fue positivo en 15 407 neonatos (68,6% RN pretérmino [RNPT]), 370 con HAC (354 clásica, 4 déficit 3 β -HSD y 12 NC) y 11 324 no afectados. Hubo 3132 casos no concluyentes y 581 fallecimientos.

La sensibilidad (Se) del cribado neonatal fue del 93,5% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%] = 90,9 a 95,9), la especificidad (Es) del 99,7% (IC 95%: 99,7 a 99,7). El valor predictivo positivo (VPP) fue del 2,3% (IC 95%: 2,1 a 2,6). En nacidos a término (RNT) la Se del cribado fue del 93,8% (IC 95%: 91,2 a 96), la Es del 99,9% (IC 95%: 99,9 a 99,9) y el VPP del 30,1% (IC 95%: 27,3 a 32,8). En RNPT la Se fue del 95% (IC 95%: 83,1 a 99,4), la Es del 97,6% (IC 95%: 97,5 a 97,6) y el VPP del 0,4% (IC 95%: 0,2 a 0,5). El cribado se consideró útil en 162 de los 358 casos detectados (45,3%), la mayoría varones con HACPS. No se consideró útil en la forma NC, en los 74 casos de historia familiar de HAC ni en los 96 casos de mujeres que nacieron con genitales ambiguos. En 13 casos de varones con HACPS hubo clínica antes de confirmar el cribado. En RNPT el cribado fue positivo en 38 y se consideró útil en 13, solo seis HACPS. Se identificaron 25 falsos negativos, 16 fueron formas virilizantes.

Hubo una tendencia descendente significativa en la mortalidad por déficit de 21-hidroxilasa en los años posteriores al cribado, no produciéndose ningún fallecimiento en el periodo 2002-2007.

Conclusión: la eficiencia del cribado neonatal del déficit de 21-hidroxilasa es moderada en RNT y bajo en RNPT. Se recomienda no seguir realizando este cribado en los prematuros.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: French Ministry of Health, the French National Health Insurance and the AFDPE.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la HAC es un proceso con herencia autosómica recesiva, cuya prevalencia en España es de alrededor de 1:15 000 nacidos vivos¹. Aunque en la forma clásica (por déficit de la enzima 21-hidroxilasa) lo más frecuente es que la sintomatología aparezca en el periodo neonatal, no siempre es así. El diagnóstico precoz es importante, ya que su tratamiento permite un crecimiento normal, evita complicaciones en las formas con pérdida salina y permite una asignación sexual adecuada en los casos de virilización. El cribado neonatal de la HAC mediante la determinación de la 17OHP está ampliamente extendido, pero existe controversia sobre la necesidad de que deba ser universal².

Validez o rigor científico: la muestra poblacional es amplia y el espectro de pacientes incluidos es adecuado. Se describe la prueba de cribado realizada (determinación de la 17OHP), aplicando el nivel establecido a nivel nacional a partir del cual se consideró la prueba positiva, variándolo ocasionalmente en el tiempo y en diferentes regiones, lo que puede limitar la validez externa de los resultados. Solo se confirmó el diagnóstico en los casos que dieron positivos. Al ser un estudio retrospectivo, el patrón de referencia no se pudo aplicar en los resultados negativos, pero se hizo una búsqueda en diferentes bases de datos nacionales de los casos notificados de HAC en los seis años posteriores al nacimiento del último niño estudiado para valorar los falsos negativos. Por todo ello, el resultado pudo quedar sesgado.

Importancia clínica: la probabilidad de que un RN padezca HAC cuando el cribado es positivo es muy elevada, coeficiente de probabilidad positiva (CPP)*: 373,44; IC 95%: 362 a 385), subiendo el CCP* a 7072,07 (IC 95%: 6548 a 7639) en los RNT y disminuyendo hasta 39,13 (IC 95%: 36 a 42)* en los RNPT. La proporción de falsos positivos aumenta entre los niños prematuros, en los que por cada niño diagnosticado habría 277 falsos positivos, frente a 2,3 en los RNT. Otros estudios^{1,3,4} coinciden en que la proporción de falsos positivos aumenta no solo en prematuros si no también en niños gravemente enfermos, pudiendo mejorar la especificidad con la realización de dos muestras o la detección simultánea de 17OHP, cortisol y androstendiona mediante espectrometría de masas en tándem. Sin embargo, esto aumentaría el coste

* Datos obtenidos a partir de los resultados del estudio.

económico del cribado. Durante el periodo de estudio, la tasa de mortalidad específica por HAC tuvo una tendencia descendente aunque, dada su corta duración, no se puede concluir que fuera por la introducción del cribado, en lo que también coinciden otros autores⁵. Incluso en un amplio estudio realizado sobre necropsias de RN fallecidos sin un diagnóstico claro no se encontró ningún caso de HAC⁶.

Aplicabilidad en la práctica clínica: el cribado neonatal de HAC está ampliamente extendido en muchos países, con un rendimiento adecuado entre los RNT. Sin embargo, este estudio aumenta las dudas sobre la idoneidad del cribado de HAC en RNPT. Sería interesante realizar más estudios prospectivos y a más largo plazo para valorar la eficacia de técnicas de cribado más sensibles y específicas y la repercusión en la mortalidad específica, así como estudios económicos que valoren si el aumento de eficacia de estas técnicas compensaría el aumento de coste que esto supondría, más aún teniendo en cuenta la baja prevalencia de la enfermedad en nuestro medio.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Galbe Sánchez-Ventura J y Grupo PrevInfad/PAPPS Infancia y Adolescencia. Cribado Neonatal de metabopatías. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009;11:471-84.
2. Rey Liste T, García Caerio AL. El cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita: una revisión sistemática. *Endocrinol Nutr*. 2007;54:216-4.
3. White PC. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5:490-8.
4. Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Terhardt M, Holtkamp U et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: additional steroide profile using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2581-9.
5. Grosse SD. How many deaths can be prevented by newborn screening for congenital adrenal hyperplasia? *Horm Res*. 2007;67:284-1.
6. Galbe Sánchez-Ventura J. Cribado neonatal de metabopatías congénitas. En: Recomendaciones PrevInfad/PAPPS [en línea]. Disponible en www.aepap.org/previnfad/Hipotiroidismo.htm