

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

El difícil camino del cribado de la atresia de vías biliares

Llerena Santa Cruz E¹, Pérez-Moneo Agapito B²

¹CAP La Torrassa. Hospital Parc Taulí. Barcelona.

²Servicio de Pediatría. Hospital Infanta Leonor. Universidad Complutense. Madrid.

Correspondencia: Enrique Llerena Santa Cruz, kikellerena@gmail.com

Palabras clave en español: cribado neonatal; atresia biliar; portoenterostomía hepática.

Palabras clave en inglés: neonatal screening; biliary atresia; hepatic portoenterostomy.

Fecha de recepción: 3 de septiembre de 2020 • **Fecha de aceptación:** 25 de septiembre de 2020

Fecha de publicación del artículo: 7 de octubre de 2020

Evid Pediatr. 2020;16:43

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Llerena Santa Cruz E, Pérez-Moneo Agapito B. El difícil camino del cribado de la atresia de vías biliares. Evid Pediatr. 2020;16:43.

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=2020;16:43>.

©2005-20 • ISSN: 1885-7388

El difícil camino del cribado de la atresia de vías biliares

Llerena Santa Cruz E¹, Pérez-Moneo Agapito B²

¹CAP La Torrassa. Hospital Parc Taulí. Barcelona.

²Servicio de Pediatría. Hospital Infanta Leonor. Universidad Complutense. Madrid.

Correspondencia: Enrique Llerena Santa Cruz, kikellerena@gmail.com

Artículo original: Harpavat S, García-Prats JA, Anaya C, Brandt M, Lupo PJ, Finegold MJ, *et al.* Diagnostic yield of newborn screening for biliary atresia using direct or conjugated bilirubin measurements. *JAMA.* 2020; 323: 1141-50.

Resumen:

Conclusiones de los autores del estudio: el cribado neonatal con medición de bilirrubina directa o conjugada detectó a todos los lactantes con atresia de vías biliares en la población de estudio, aunque el intervalo de confianza de la sensibilidad fue amplio y no se pudo asegurar la comprobación de los falsos negativos por el diseño del estudio. Se necesitan estudios en poblaciones más grandes para ser más precisos en el diagnóstico y comprender mejor los resultados clínicos y los costes de esta medida de cribado.

Comentario de los revisores: la estrategia de cribado que plantea el presente estudio basado en la medición de la bilirrubina directa en dos fases reduce los días para poder realizar un Kasai en la atresia de vías biliares, sin embargo, su aplicación no parece factible al requerir una infraestructura compleja.

Palabras clave: cribado neonatal; atresia biliar; portoenterostomía hepática.

The difficult path of bile duct atresia screening

Abstract

Authors' conclusions: newborn screening with direct or conjugated bilirubin measurements detected all known infants with biliary atresia in the study population, although the 95% confidence interval around the sensitivity was wide and the study design did not ensure complete ascertainment of false-negative results. Research is needed in larger population to obtain more precise estimates of diagnostic yield and to better understand the clinical outcomes and cost-effectiveness of this screening approach.

Reviewers' commentary: the screening strategy proposed by the present study based on the measurement of direct bilirubin in two phases, reduces the days until a Kasai portoenterostomy can be performed in biliary atresia, however its implementation seems not feasible since it requires a complex infrastructure.

Key words: neonatal screening; biliary atresia; hepatic portoenterostomy.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: determinar el valor diagnóstico del cribado neonatal con bilirrubina directa o conjugada (BD) de la atresia de vías biliares (AVB) y evaluar la implantación del cribado con resultados clínicos.

Diseño: estudio en dos partes. La primera parte es un estudio de pruebas diagnósticas sobre el cribado de AVB con detección de BD y la segunda un estudio observacional analítico sobre variables de evolución clínica de la atresia de vías biliares, comparando las cohortes de diagnosticados antes y después del inicio del cribado.

Emplazamiento: 14 hospitales de Texas (EE. UU.).

Población de estudio: para la primera parte se recogieron datos de 124 385 niños nacidos entre enero de 2015 y junio de 2018, siendo un cribado universal. Para el estudio de cohortes se recogieron los niños diagnosticados de AVB en el hospital de referencia del estado entre enero de 2008 y junio de 2011 como cohorte previa y entre enero de 2015 y junio de 2018 como posterior siendo el criterio de inclusión haber sido sometido a una portoenterostomía de Kasai (PK) en los primeros 90 días de vida. Se incluyen pacientes no sometidos al cribado.

Medición del resultado: en el estudio de cribado se calcularon sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) del cribado. Se calcula tamaño muestral para obtener un VPP entre 0,5 y 6% (similar al de otras enfermedades raras que se criban) y una prevalencia de 0,6 por cada 10 000 recién nacidos (RN). El cribado se realiza en dos etapas. En la primera se determina BD a todos los RN en las primeras 60 horas de vida, porque forma parte del estudio de hiperbilirrubinemia neonatal de todos los hospitales participantes. En el caso que se determine BD el valor límite será el mayor al percentil 97,5 para ese hospital y en el caso de determinar bilirrubina conjugada el límite se establece en 0,2 mg/dl. Los pacientes que tienen valores elevados pasan a la segunda etapa en la que se repite la medición a los 15 días de vida, coincidiendo con la visita rutinaria de salud. Se siguen todos los pacientes con valores de BD elevados en la primera fase. La prueba de referencia es la colangiografía intraoperatoria y estudio anatomopatológico de los niños operados de AVB.

El resultado principal en el estudio de cohortes es la edad de la realización de la PK. Se miden otras variables como tiempo de normalización de la cifra de BD, supervivencia libre de trasplante hepático o la proporción de niños tratados antes de los 30 días de vida.

Resultados principales: se realiza cribado en el 99,1% de la muestra, siendo positivo en el 1,1% (1354) en la primera etapa y en 0,1% (119) en la segunda. Los 7 casos de AVB fueron correctamente diagnosticados. Se obtienen unos valores de S de 100% (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 56,1 a 100), de E 99,9% (IC 95: 99,9 a 99,9), VPP de 5,9% (IC 95: 2,6 a 12,1) y VPN de 100% (IC 95: 100 a 100). Fue necesario hacer estudio posterior a los 112 niños con resultado falso positivo.

Los niños sometidos a PK tuvieron características clínicas y demográficas similares. La edad de intervención fue menor en el grupo posterior a la instauración del cribado con una diferencia de 19 días de media (IC 95% 7 a 32) siendo estadísticamente significativo. Para el grupo previo fue de 56 días de media con 19 días de desviación estándar (DE) y para el grupo posterior de 36 días (DE 22 días). Fue más probable ser operado antes de los 30 días de vida en el grupo posterior 57,9% de los niños frente al grupo previo 12,5% de los pacientes, con un riesgo relativo de 4,6 (IC 95: 1,7 a 14,0). Los niños sometidos a PK en el grupo posterior normalizaron BD antes que los del grupo previo (*log-rank* $p = 0,03$) pero no tuvieron mayor supervivencia libre de trasplante (*log-rank* $p = 0,13$) aunque se ve una tendencia a que la supervivencia sea mayor en el grupo posterior.

Conclusión: el cribado neonatal con determinación de BD diagnóstica todos los niños con AVB en la población de estudio, aunque el IC de la S es amplio y el diseño del estudio no permite asegurar la comprobación de los resultados falsos negativos.

Conflicto de intereses: B. J. Scheider informa de pagos por Bristol-Myers Squibb.

Fuente de financiación: beca del Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: son necesarias nuevas estrategias que permitan un diagnóstico temprano de la AVB, para poder realizar lo antes posible una PK y evitar que sea necesario un trasplante hepático. Lo ideal sería realizar la PK a los 30 días de vida y en España hay dos trabajos de Valencia¹ y Córdoba² que informan de una edad media para realizar la PK en 65,4 y 70 días en AVB.

Validez: la población de estudio es amplia y está bien definida incluyendo 14 hospitales del sur de Texas. Tuvieron un 1,4% de pacientes con el primer cribado patológico que se perdieron en el seguimiento. Los valores de referencia para la determinación de BD junto con los patrones de referencia parecen ser correctos.

Importancia clínica: la determinación de bilirrubina directa en 2 fases se muestra como una prueba con un alto VPN de 100% y un bajo VPP de 5,9% con un límite inferior de intervalo de confianza del 95% (IC 95) de 2,6%. Asumiendo que la prevalencia de la AVB en EE. UU. sería muy similar a la europea³, los resultados son extrapolables a nuestra población. Por otra parte, con un cociente de probabilidad positiva de 1100 y una sensibilidad de 100, la estrategia de diagnóstico se muestra como una prueba potente para el diagnóstico de AVB.

Este cribado en 2 fases consiguió una reducción en 20 días de la edad media (56 frente a 36) a la que se realizó la PK, y aumentó la cantidad de pacientes al año sin necesidad de trasplante hepático (70,8 a 94,7%) pero sin conseguir significación estadística ($p = 0,06$). Posiblemente este resultado disminuya la utilidad de este cribado, aunque los autores indican que en un análisis post hoc entre los hospitales que usaron este cribado tuvieron más probabilidad de sobrevivir el primer año sin trasplante. Por otra parte, hay estudios que muestran que disminuir el diagnóstico en menos de 30 días de AVB no modifica los resultados del Kasai⁴.

Un valor añadido a este cribado es que ayudó a detectar otras causas de colestasis en 53 de 119 (44,5%) pacientes que resultaron positivos de la fase 2, lo cual incluyó el síndrome de Alagille, déficit de alfa 1 antitripsina, infección por citomegalovirus o sífilis los cuales pudieron beneficiarse de un tratamiento temprano. Sin embargo, 59 de 119 (49,5%) con un falso positivo de fase 2, no se les llegó a determinar la causa del resultado, realizándose múltiples pruebas posiblemente innecesarias.

Otros programas de cribado, basados en una tarjeta de colores de heces implementados en Taiwán, redujeron el tiempo medio para realizar la PK en 46 días⁵ o en Japón en 59,7 días⁶.

Aplicabilidad en la práctica clínica: la aplicación de este cribado en nuestro medio sería un gran reto. Los hospitales tienen que establecer y revisar sus intervalos de referencia para poder catalogar los niveles de bilirrubina directa anormales. Se tendría que realizar una analítica de sangre a todos los RN antes de las 60 horas de vida, lo cual va en contra de la tendencia actual en neonatología de ser lo menos invasivo posible, y a la vez disminuir el costo emocional que podría generar en las familias por ser un falso positivo. Por otra parte, sería necesaria una amplia cobertura de centros de Atención Primaria con protocolos de revisión de niño sano unificados y con el personal sanitario suficiente para poder detectar los casos a las 2 semanas de vida. Y no se obtiene un beneficio a largo plazo en términos de supervivencia libre de trasplante.

En resumen, probablemente realizar este tipo de cribado en nuestro medio tendría un gran gasto económico para los resultados que obtuvo, por lo que son necesarios estudios con mayor población y sobre coste beneficio para poder ser aplicados. Aunque abre la posibilidad de poder ser añadida a las pruebas de cribado neonatal para detectar estos casos precozmente y al menos seguir más de cerca, mientras tanto, se deberían realizar campañas tanto a la población como al personal sanitario para aumentar el índice de sospecha de esta patología.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Donat Aliaga E, Polo Miquel B, Vila Carbó JJ, Sangüesa Nebot C, García-Sala Viguer C, Hernández Martí M, et al. Biliary atresia: Retrospective clinical study. *An Pediatr (Barc)*. 2004;60:323-9.
2. Rodríguez M, Pino MA, Jordano B, Comino MJ, Mateo E, Glibert JJ, et al. Indicación de trasplante hepático en atresia de vías biliares extrahepáticas. Resultados de un centro con programa de trasplante hepático infantil. En: XXIII Congreso de la Sociedad Española de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica. Gijón, España: Ergon; 2016. p. 159.
3. Makin E, Davenport M. Biliary atresia and other causes of surgical jaundice in infancy. En Kelly D (ed.). *Diseases of the liver and biliary system in children*. Fourth Ed. Reino Unido: Wiley Blackwell; 2017. p. 415-430.
4. Frauca E, Fernández B. Colestasis en el lactante. En: Ribes C (coord.). *Tratamiento en Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica*. 4.ª edición. España: Ergon; 2016. P. 571-88.
5. Tseng JJ, Lai MS, Lin MC, Fu YC. Stool color card screening for biliary atresia. *Pediatrics*. 2011;128:1209-15.
6. Gu YH, Yokoyama K, Mizuta K, Tsuchioka T, Kudo T, Sasaki H, et al. Stool color card screening for early detection of biliary atresia and long-term native liver survival: a 19-year cohort study in Japan. *J Pediatr*. 2015;166:897-902.

* Cálculos realizados por los revisores.