



## CRIBADO NEONATAL DE LA HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA. REVISIÓN SISTEMÁTICA

### RESUMEN

**Introducción:** Los programas de cribado neonatal tienen como objetivo la identificación presintomática y el tratamiento precoz de los trastornos endocrinos y metabólicos congénitos tratables, para reducir la morbimortalidad y las posibles discapacidades asociadas a esas enfermedades. La mayoría de estos trastornos no se manifiestan clínicamente en el momento del nacimiento, pero si no son diagnosticados y tratados pueden tener consecuencias clínicas muy graves. No obstante, no se debe iniciar el cribado neonatal de una enfermedad si las ventajas de la detección precoz para el neonato no están claramente definidas y sin que haya garantías de un adecuado diagnóstico, seguimiento y tratamiento para todos los niños detectados por parte del sistema sanitario asistencial. Además, se debe garantizar el acceso equitativo y universal de todos los recién nacidos de la población diana, con la correcta información a los padres para la ayuda a la toma de decisiones. El presente informe de evaluación surge a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) a propuesta de la Consejería de Sanidad de la Comunidad Autónoma de Galicia.

**Objetivos:** El objetivo principal fue evaluar la eficacia/efectividad y seguridad del cribado neonatal de la forma clásica de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) y la validez analítica de la prueba de cribado (sensibilidad, especificidad y valores predictivos). Como objetivo secundario se analizó la incidencia/prevalencia de la enfermedad, su historia natural, pronóstico, morbi-mortalidad y tratamiento precoz. La finalidad estos objetivos fue dar respuesta a los principios de cribado del “Documento Marco sobre Cribado Poblacional”, elaborado por la Ponencia de Cribado Poblacional y en el que estuvieron representadas todas las comunidades autónomas (CC.AA.) aprobado por la Comisión de Salud Pública del CISNS.

**Métodos:** Se elaboró una revisión sistemática de la literatura tomando de referencia el informe de cribado neonatal de la HSC llevado a cabo por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t) en el año 2004. En función de la información requerida para cumplir con los objetivos del informe, se realizaron dos búsquedas exhaustivas de la literatura científica en las principales bases de datos biomédicas (en enero y mayo de 2014) como CRD (Centre for Reviews and Dissemination database), que contienen las bases de datos: HTA (Health Technology Assessment) DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness), NHS EED (Economic Evaluation Database del National Health Service), la Biblioteca Cochrane Plus, Medline, Embase, entre otras. Los artículos fueron seleccionados atendiendo a una serie de criterios de inclusión/exclusión previamente predefinidos y la calidad de la evidencia científica se realizó de acuerdo con la escala empleada por el “Oxford Centre for Evidence-Based Medicine”.



**Resultados y discusión:** Al igual que en el informe del año 2004, los estudios recuperados que lo actualizan son estudios descriptivos que se corresponden con un nivel de evidencia medio-bajo. No se localizó ningún ensayo clínico aleatorizado y controlado que evaluara de forma directa la eficacia y/o seguridad del cribado de la HSC.

La HSC se engloba en el grupo de enfermedades autosómicas recesivas, y comporta un trastorno en la esteroidogénesis suprarrenal que es debida a deficiencias en cualquiera de las enzimas que intervienen en el paso de colesterol a cortisol. Se han descrito cinco déficit enzimáticos, siendo el más frecuente el de la 21-hidroxilasa (21-OH), representando entre el 90 y 95% de los casos de la enfermedad. Clínicamente se manifiesta de tres formas diferentes en función del grado de insuficiencia enzimática: 1) Clásica con pérdida salina que representa la forma más grave y más frecuente entre las formas clásicas (el 75% de los afectados); 2) Clásica virilizante simple que es la forma moderada-grave de la enfermedad, y 3) Forma no clásica o de aparición tardía, que es la forma la leve de la enfermedad. En las formas con pérdida salina y tras crisis suprarrenales se han observado daños cerebrales permanentes, puntuaciones cognitivas bajas y discapacidad en el aprendizaje. En el presente trabajo se evalúa exclusivamente la forma clásica de la HSC.

El manejo de la HSC no es sencillo y su práctica clínica varía ampliamente dependiendo, además, de la edad, se sustenta en: 1) frenar la hipersecreción de ACTH y el hiperandrogenismo concomitante (tratamiento a partir del nacimiento); 2) evitar la pérdida salina en los casos de déficit grave de 21-OH asociado con las crisis suprarrenales con pérdidas salinas o elevación de la actividad plasmática de la renina; 3) Corrección quirúrgica. Es una enfermedad crónica que requiere tratamiento a largo plazo y se basa en la terapia sustitutiva con glucocorticoides y/o mineralocorticoides.

La prueba inicial de cribado consiste en la cuantificación de la 17-hidropregesterona (17-OHP) en una muestra de sangre extraída del talón del recién nacido. Se emplean diferentes técnicas analíticas de inmunoensayo, predominando el DELFIA® (*Dissociation-Enhanced Lanthanide Fluorescent Immunoassay*), pero que presenta un elevado porcentaje de falsos positivos (FP). Para mejorar los parámetros de sensibilidad y especificidad la mayoría de los programas de cribado estratifican los puntos de corte de la 17-OHP en función de la edad gestacional o el peso al nacer. Para mejorar el VPP y la especificidad, muchos programas realizan un segundo análisis en los resultados positivos en los que se puede repetir la misma técnica de determinación analítica en una nueva muestra de sangre (rellamada) o se pueden incorporar nuevas técnicas como el LC-MS/MS que obtiene el perfil de otros esteroides a mayores de la 17-OHP en la muestra de sangre inicial (prueba de segundo nivel). Los valores del VPP varían ampliamente, en los protocolos con rellamadas con valores desde el 1 al 87%. En el cribado con 2 etapas, un programa comunicó un aumento de este valor que pasó del 0,4 al 8%. La incorporación de una prueba de segundo nivel presenta resultados no concluyentes, con un estudio que informa de un incremento del VPP y otro en el que no se observan diferencias significativas. Esta elevada variabilidad depende de la incidencia de la enfermedad y de la capacidad de gestión de los falsos positivos del programa de cribado. En general se observó que el VPP es mejor en los recién nacidos a término que en los pretérmino. Independientemente del protocolo de cribado, los valores de sensibilidad y especificidad obtenidos se situaron en el 73-100% y alrededor del 100% respectivamente.



Los estudios de coste-efectividad localizados no dejan claro si la introducción de la HSC es coste-efectiva. En función de los escenarios analizados se indicó que el cribado de la HSC solo sería aceptable en los escenarios más óptimos.

### Conclusiones:

- La HSC clásica es un problema importante de salud cuya incidencia en Europa varía entre 1:975-1:16 964 recién nacidos y en nuestro país se estima en 1:16 441.
- Las formas con pérdida salina presentan una elevada morbi-mortalidad si no son tratadas a tiempo. Esta forma de la enfermedad es potencialmente letal, los estudios localizados comunicaron una mortalidad por crisis suprarrenales entre los neonatos no cribados del 4 al 11,9%. El diagnóstico y tratamiento precoz es crucial para prevenir estas crisis que pueden amenazar la vida y tener secuelas irreversibles como discapacidad intelectual por daños cerebrales; por tanto la prioridad del cribado es detectar estos casos antes de la aparición de los síntomas clínicos. En varones su diagnóstico clínico es más complicado ya que no presentan genitales ambiguos.
- Aunque el análisis de la 17-OHP puede ser una herramienta efectiva para la detección precoz de la HSC, es una prueba con una elevada tasa de falsos FP y con valores difíciles de interpretar. Existe una elevada variabilidad en los puntos de corte para esta prueba entre los diferentes programas de cribado, que dependen de diferentes factores como el método de determinación analítica, los anticuerpos empleados, la edad gestacional, el peso al nacer o el día de la toma de la muestra (edad postnatal).
- Entre otros criterios, la justificación del cribado de la HSC se basa en que la detección precoz de la forma clásica con pérdida salina, seguida de un tratamiento inmediato, puede prevenir la crisis suprarrenal y por tanto la mortalidad y morbilidad asociadas a esta patología. Los estudios recuperados son de calidad media-baja. Se señala que el cribado puede prevenir la mortalidad de las formas con pérdida salina, aunque la mayoría de ellos no aporta datos de esta variable de resultado o están basados en datos hipotéticos que sugieren que el cribado podría prevenir la mortalidad por esta enfermedad entre un 74-86%.
- Los argumentos a favor del cribado se sustentan principalmente en:
  - Prevenir la crisis suprarrenal con pérdida salina potencialmente letal y con secuelas importantes irreversibles.
  - Menor hiponatremia en los recién nacidos detectados por el cribado en comparación con los detectados por la clínica.
  - Prevenir la asignación incorrecta del sexo en niñas con las forma virilizante simple.
  - Evitar la hiperandrogenización mediante el diagnóstico precoz de las formas virilizantes simples.
  - Disminuir el estrés en las familias en los niños detectados y el tiempo de hospitalización al diagnosticarse precozmente.



- En contra del cribado se enuncian una serie de cuestiones:
  - Los datos que señalan una reducción de la morbimortalidad son escasos y de una calidad media-baja.
  - El periodo de latencia de las formas con pérdida salina es reducido, pudiendo debutar antes con la clínica si se retrasan los resultados del cribado.
  - No existe un protocolo estándar ni un consenso sobre los puntos de corte para la interpretación de la prueba analítica.
  - Difícil interpretación de los resultados, por reacciones cruzadas y sobre todo en recién nacidos pretérmino.
  - Bajo VPP del método analítico (DELFA<sup>®</sup>) que conlleva el seguimiento innecesario de un elevado número de FP.
  - Identificación de pacientes asintomáticos en los que se desconocen los posibles efectos adversos del tratamiento.
  - No identifica todos los pacientes con formas moderadas de la HSC clásica.
- Antes de implementar una nueva metabolopatía dentro del programa de cribado neonatal ya establecido, hay que asegurar su factibilidad con los recursos disponibles para garantizar un programa de calidad que dé cobertura a todas las etapas del mismo incluido el tratamiento.
- En el caso de la HSC clásica con pérdida salina es imprescindible que no se produzca un retraso en el diagnóstico precoz, antes de que el recién nacido debute con la clínica para que se obtenga el beneficio del cribado en cuanto a la reducción de la mortalidad y de las secuelas irreversibles de la crisis suprarrenales.

