

## Revisión

### NEONATAL SCREENING FOR CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA: A SYSTEMATIC REVIEW

To provide information on the efficacy/effectiveness of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia, we performed a systematic review of the literature according to a previously established protocol. Seventeen original articles and 2 systematic reviews were included. The studies analyzed reveal that neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia leads to earlier diagnosis and identifies most children at risk of salt-wasting crises before these occur. Discrepancies exist on the most appropriate protocol for the development of this type of screening program. The most critical features are the threshold of 17-hydroxyprogesterone that should be considered an abnormal result and the timing of sampling. The introducing of this type of screening program should take into account not only the results of scientific knowledge, but also the circumstances and real consequences in a particular population.

*key words:* Neonatal screening. Mass screening. Congenital adrenal hyperplasia.

## El cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita: una revisión sistemática

TERESA REY LISTE Y ÁNGELA L. GARCÍA CAEIRO

*Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t). Dirección Xeral de Aseguramento e Planificación Sanitaria. Consellería de Sanidade. Santiago de Compostela. A Coruña. España.*

Con el objetivo principal de aportar información sobre la eficacia/efectividad del cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita, se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura mediante un protocolo previamente establecido.

Se incluyeron 17 artículos originales y 2 revisiones sistemáticas. Los estudios analizados ponen de manifiesto que el cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita consigue un adelanto de la fecha de diagnóstico de la enfermedad y detectar a la mayoría de los niños con riesgo de crisis por pérdida salina antes de que ésta aparezca. Hay discrepancias acerca de cuál es el protocolo más adecuado para el desarrollo del programa de cribado neonatal. Los aspectos más críticos son: el umbral de 17-hidroxiprogesterona por encima del cual se debe considerar anormal un resultado y el momento de tomar la muestra. Para la puesta en marcha de este programa de cribado es necesario tener en cuenta, además de los resultados del conocimiento científico, las circunstancias y las consecuencias reales en una población determinada.

*Palabras clave:* Cribado neonatal. Cribado poblacional. Hiperplasia suprarrenal congénita.

## INTRODUCCIÓN

El término hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) engloba a un grupo de enfermedades autosómicas recesivas que comportan un trastorno en la esteroidogénesis suprarrenal y se deben a deficiencias en alguna de las enzimas que intervienen en la conversión de colesterol a cortisol<sup>1</sup>. Se ha descrito 5 déficit enzimáticos implicados en el desarrollo de la HSC, y el más frecuente es el de 21-hidroxilasa (21-OH), que representa entre el 90 y el 95% de los casos de HSC<sup>1-6</sup>; por ello, cuando en este trabajo se habla de HSC, se hace referencia al déficit de 21-OH (salvo casos en que se especifiquen otros tipos de deficiencia).

Clínicamente la HSC por déficit de 21-OH se manifiesta de tres formas distintas, según el grado de insuficiencia enzimática:

Correspondencia: Dra. T. Rey Liste.  
Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t). Dirección Xeral de Aseguramento e Planificación Sanitaria. Consellería de Sanidade.  
San Lázaro, s/n. 15781 Santiago de Compostela. A Coruña. España.  
Correo electrónico: Teresa.Rey.Liste@sergas.es

Manuscrito recibido el 20-4-2006 y aceptado para su publicación el 26-7-2006.

– Clásica con pérdida salina: representa la forma más severa y la más frecuente de entre las formas clásicas (el 75% de los afectados). Las formas graves suelen iniciarse en las primeras semanas de vida, con anorexia, vómitos, pérdida de peso y síntomas y signos de deshidratación que, en ausencia de tratamiento, pueden producir el fallecimiento del recién nacido<sup>3</sup>.

– Clásica virilizante simple: es la forma moderada-severa de la enfermedad. Su manifestación en el período neonatal es en forma de pseudohermafroditismo femenino sin pérdida salina en la niña<sup>1</sup>. En cuanto al lactante varón, el aspecto suele ser normal en el momento del nacimiento, pero en los primeros meses o años de vida es frecuente que aparezcan signos de precocidad sexual<sup>3</sup>.

– Forma no clásica o de aparición tardía: es la forma más leve de la enfermedad. Hay pacientes completamente asintomáticos. Las niñas afectadas presentan genitales normales al nacer y en ambos sexos se produce un desarrollo precoz del vello pubiano y axilar. El diagnóstico suele ser tardío.

El diagnóstico neonatal de la HSC por déficit de 21-OH se basa en los síntomas clínicos y las pruebas de laboratorio. Éstas consisten en la determinación de la concentración sanguínea de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), que suele estar elevada en la mayor parte de los recién nacidos afectados<sup>7</sup>. Es necesario tener en cuenta que durante los primeros 2-3 días de vida las cifras de este metabolito están elevadas también en los recién nacidos sanos, de forma similar a los afectados por la enfermedad. Alrededor del tercer día de vida, sin embargo, disminuyen en los niños sanos pero no en los enfermos. Los niños prematuros sanos suelen tener valores de 17-OHP altos incluso después del tercer día de vida. El análisis genético molecular (gen *CYP21*) no se considera esencial para el diagnóstico pero, en caso de realizarse, confirma el origen del defecto, contribuye a establecer el diagnóstico en los casos inciertos y es imprescindible para proporcionar adecuadamente el consejo genético.

El tratamiento posnatal de la HSC se sustenta en los siguientes pilares:

– Frenar la hipersecreción de corticotropina y el hiperandrogenismo concomitante: el tratamiento desde el nacimiento se realiza con hidrocortisona (10-20 mg/m<sup>2</sup>/día repartidos en 2-3 dosis) de forma continuada y durante toda la vida del paciente<sup>3,6</sup>.

– Evitar la pérdida salina: en los casos de déficit grave de 21-OH asociado con pérdidas salinas o elevación de la actividad plasmática de la renina, está indicado el tratamiento con mineralocorticoides<sup>3,8,9</sup>.

– Corrección quirúrgica: la corrección quirúrgica de los genitales externos debe efectuarse lo antes posible, aunque generalmente se recomienda hacia los 6-9 meses de edad cronológica. Debe tenerse en cuenta que si el diagnóstico se realiza después de los 3 años de

edad, la asignación de sexo sólo se debe modificar después de valorar cuidadosamente las características psicosexuales del paciente<sup>8</sup>.

– Apoyo psicológico para los pacientes afectados y sus familias.

La frecuencia de la enfermedad determinada por la clínica oscila entre 1/15.500 y 1/23.044 nacimientos. Cuando la detección de la enfermedad se hace mediante los programas de cribado neonatal, la cifra es de 1/14.554 nacidos vivos<sup>2</sup>.

En España este cribado se realiza en los centros de Badajoz, Madrid, Talavera de la Reina y Zaragoza, lo que representa una cobertura del 23,8% de los recién nacidos españoles (datos del año 2002). En Murcia se ofertó hasta 1997. En el País Vasco dejó de realizarse en abril de 1995.

En el período 1996-1999, se analizaron en España a 354.339 recién nacidos para la detección de la HSC, y se encontraron 22 casos de enfermedad, lo que supone 1 caso por cada 16.106 neonatos cribados<sup>10</sup>.

Antes de la puesta en marcha de un programa de cribado poblacional, es útil hacer un análisis en función de los principios de Wilson et al<sup>11</sup>, que señalan una serie de características que deben reunir la enfermedad, la prueba de cribado y el programa:

– La enfermedad que se va a detectar debe ser un problema importante de salud pública.

– Que exista un tratamiento aceptado para los pacientes en los que se identifica la enfermedad.

– Disponibilidad de servicios de diagnóstico y tratamiento.

– La enfermedad debe tener una fase de latencia identificable o de síntomas incipientes.

– Se debe disponer de una prueba o examen apropiado que pueda efectuarse con facilidad y rapidez.

– La prueba ha de ser aceptable para la población.

– Es necesario conocer el ciclo natural de la enfermedad, inclusive la evolución desde la fase de latencia o de síntomas incipientes.

– Se debe establecer una norma sobre las personas que se va a tratar como enfermos. La norma a seguir con los participantes con resultados dudosos ha de estar claramente definida.

– El coste del programa de detección de casos (incluidos el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes diagnosticados) debe estar económicamente equilibrado en relación con los posibles gastos totales del sistema sanitario.

– La detección de casos debe integrarse dentro de un programa para constituir un proceso continuo y no ser una actividad puntual.

El programa de cribado neonatal de la HSC se basa en la determinación de la 17-OHP en sangre total, en papel de filtro, generalmente a partir del tercer día de vida. Un resultado positivo debe ser confirmado por una medida válida de 17-OHP de una segunda mues-

tra de suero/plasma, una muestra de orina para un perfil de esteroides o un análisis de gen *CYP21*.

Para las determinaciones analíticas del cribado neonatal de la HSC se puede utilizar<sup>12,13</sup>: radioinmunoanálisis (RIA), enzimoimmunoanálisis (ELISA) o fluoroinmunoanálisis (FIA).

En España<sup>2</sup>, los centros que realizan el cribado neonatal de la HSC usan técnicas de fluoroinmunoanálisis, en concreto la inmunofluorescencia de tiempo retardado (DELFA<sup>®</sup>); el punto de corte por encima del cual el resultado haría sospechar la enfermedad está establecido en valores de 17-OHP en sangre  $\geq 30$  nmol/l.

Los objetivos de esta revisión sistemática son: analizar el estado del conocimiento actual acerca de la eficacia/efectividad del cribado neonatal de la HSC y estudiar los factores que pueden determinar la puesta en marcha de un programa de cribado de esta enfermedad.

Esta revisión fue la base para la elaboración, por parte de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t), de un informe que lleva por título "El cribado de la hiperplasia suprarrenal congénita. Aplicabilidad en Galicia", cuyo objetivo final era ayudar a la toma de decisiones acerca de la inclusión de esta enfermedad dentro del "Programa Gallego para la Detección Precoz de Enfermedades Endocrinas y Metabólicas en Período Neonatal". En el informe, además de una contextualización a la Comunidad Autónoma de Galicia, se trata aspectos éticos, legales y sociales de la puesta en marcha de este programa de cribado, así como sus repercusiones en la salud de la población y la organización del sistema sanitario. El documento puede encontrarse a texto completo en la página web: <http://avalia-t.sergas.es>

## MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en diciembre de 2003, en las principales bases de datos de la literatura biomédica, entre las que se encuentran Premedline y MEDLINE, Embase, Lilacs (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud), IME (Índice Médico Espa-

ñol), Biomed Central y las bases de datos de resúmenes de revisiones sobre efectividad de DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness) y NHS EED (NHS Economic Evaluation Database). Se consultó asimismo la base de datos de revisiones sistemáticas de la colaboración Cochrane. Las estrategias de búsqueda incluyeron, entre otros, los términos *congenital adrenal hyperplasia*, *newborn screening* y *neonatal screening*.

La selección de los artículos se realizó conforme a los siguientes criterios:

- Según el diseño del estudio y/o el tipo de publicación. Criterios de inclusión: revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, estudios descriptivos. Criterios de exclusión: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, comentarios, estudios de un solo caso y comunicaciones a congresos.
- Según la población de estudio. Criterios de inclusión: cribado neonatal. Criterios de exclusión: cribado prenatal, cribado en adultos.
- Según la enfermedad. Criterios de inclusión: HSC por déficit de 21-OH. Criterios de exclusión: artículos que analizan exclusivamente HSC por otros déficit enzimáticos.
- Según el idioma. Criterios de inclusión: estudios en castellano, inglés, francés, portugués e italiano.
- Según la medición de resultados. Criterios de inclusión: disminución de la morbilidad/mortalidad, exactitud diagnóstica del cribado, índice de detección de los programas de cribado, estudios que analizan los factores que influyen en los resultados analíticos de la prueba de cribado. Criterios de exclusión: estudios que únicamente midan la incidencia/prevalencia de la enfermedad.
- Según el año de publicación. Criterios de inclusión: artículos publicados desde enero de 1996 hasta diciembre de 2003.

La selección de los artículos relevantes se llevó a cabo por las dos autoras de forma independiente, mediante la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes de la búsqueda. Con los estudios en los que había desacuerdo, se procedió a una revisión conjunta. Una vez seleccionados los artículos incluidos, se procedió a la revisión manual de la bibliografía citada en ellos.

Las autoras llevaron a cabo la lectura crítica de los artículos y el análisis y la extracción de los datos también de forma independiente. La calidad de los estudios se ha valorado según la clasificación de la National Health and Medical Research Council (NHMRC) de Canberra (Australia)<sup>14</sup> (tabla 1).

**TABLA 1. Niveles de calidad de los estudios**

Nivel	Tipo de estudio
I	Revisiones sistemáticas de todos los ensayos clínicos aleatorizados y controlados relevantes
II	Al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado diseñado de forma adecuada
III-1	Ensayos clínicos controlados, pseudoaleatorizados y bien diseñados
III-2	Estudios de cohortes, estudios de casos y controles o series temporales interrumpidas con grupo control
III-3	Estudios comparativos con controles históricos, dos o más estudios de brazo único o series temporales interrumpidas sin grupo control paralelo
IV	Series de casos, sean antes o después de la prueba

Tomado de National Health and Medical Research Council (NHMRC). A guide to the development, implementation and evaluation of clinical practice guidelines. Canberra: Commonwealth of Australia; 1999 (adaptado de US Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services: an assessment of 169 interventions. Baltimore: Williams & Williams; 1989).

## RESULTADOS

La aplicación de los criterios de inclusión y exclusión de artículos establecidos para esta revisión sistemática al resultado de la búsqueda bibliográfica llevó a la selección de 17 artículos originales y 2 revisiones sistemáticas.

### Revisiones sistemáticas

En 1996 Seymour et al<sup>15</sup> publicaron un informe cuya finalidad era evaluar los programas de cribado neonatal de 13 enfermedades metabólicas congénitas en el Reino Unido, entre las que estaba la HSC. Con respecto a la HSC, los autores consideran que cumple los criterios de cribado de Wilson y Jungner excepto dos: no se dispone de estudios de coste-efectividad y en la mayor parte de las niñas afectadas no existe un período libre de enfermedad antes de que se manifieste clínicamente. Concluyen que el cribado de la HSC por déficit de 21-OH estaría justificado en el Reino Unido siempre que, una vez que se ponga en marcha, se constate que es coste-efectivo y se establezca un período de prueba con reevaluaciones cada 5 años.

Otro informe científico fue publicado en marzo de 2002 por la National Health and Medical Research Council en Australia<sup>16</sup>; en él se analiza, entre otros, el programa de cribado neonatal de la HSC. Para ello, hicieron una revisión crítica de la literatura científica desde 1993 hasta agosto de 2000. Los resultados de los estudios seleccionados llevaron a los autores a extraer las siguientes conclusiones:

- Existen muchos interrogantes sobre la prueba de cribado y los protocolos más adecuados para el cribado de la HSC, así como grandes variaciones en los resultados de los distintos programas.

- Las cuestiones principales que todavía no tienen respuesta son: la determinación del régimen de cribado óptimo (una sola prueba de cribado, dos pruebas o más), la interpretación de los puntos de corte de la concentración de 17-OHP y el tipo de prueba que debe emplearse (RIA/FIA).

- El cribado tiene la capacidad de detectar situaciones que podrían amenazar la vida del paciente, antes del comienzo de los síntomas de la enfermedad. Sin embargo, se puede detectar clínicamente a muchos recién nacidos (sobre todo niñas) en el momento del nacimiento debido a la virilización, y a otros durante las primeras semanas de vida antes de la aparición de los primeros síntomas clínicos, por lo que se podría instaurar el tratamiento a tiempo.

- El cribado neonatal de la HSC tiene la capacidad de detectar formas moderadas de la enfermedad que no se manifiestan hasta la adolescencia. El exceso de tratamiento es un potencial efecto adverso en estos casos.

- El conocimiento científico disponible en el momento de la revisión no permite hacer recomendaciones a favor o en contra del cribado.

- Los beneficios del cribado en la población general podrían evaluarse mediante un ensayo multicéntrico controlado y aleatorizado.

### Estudios primarios

Los estudios primarios disponibles para la elaboración de esta revisión sistemática son de tipo observacional (7 con grupo control y 10 sin él). Todos ellos se sitúan, por lo tanto, en los niveles inferiores en las escalas de calidad de la evidencia científica (III-3 y en un caso IV, de la escala utilizada para esta revisión).

La mayor parte de los artículos describen los resultados de programas de cribado puestos en marcha en diferentes países o regiones. Algunos de ellos son estudios piloto<sup>17,18</sup> cuyo objetivo es evaluar los beneficios del cribado y aportar las bases para decidir si la HSC debe ser añadida al programa de cribado neonatal existente. Otros son evaluaciones de la efectividad del cribado después de unos años de desarrollo de los programas<sup>19-21</sup>. Por último, se dispone de algún estudio cuyo objetivo es hacer una valoración de la necesidad de instauración de un programa nacional frente a uno regional<sup>22</sup>.

Para evaluar la efectividad de los programas de cribado, una de las medidas de resultado empleadas es su capacidad para reducir la morbimortalidad, que en el caso de la HSC se traduciría, principalmente, en evitar la aparición de crisis de pérdida salina. En los estudios que analizan este aspecto, se observa que con el cribado se consigue detectar a tiempo a la mayor parte de los niños en riesgo, con las consiguientes instauración de un tratamiento precoz y prevención de la aparición de crisis<sup>17-20,22-24</sup>.

En los 2 estudios que comparan la edad de los niños en el momento del diagnóstico en un grupo de niños cribados frente a un grupo no cribado, se aprecia que el cribado permite un adelanto del momento de diagnóstico<sup>17,25</sup>. En ocasiones, sin embargo, la forma clásica de la HSC se detecta por el examen clínico antes de disponer de los resultados de la prueba de cribado; en los estudios revisados se observa que el porcentaje de niños detectados por la clínica oscila entre el 47% del estudio de Thilén et al<sup>17</sup> y el 73% del estudio de Therrrell et al<sup>19</sup>. En algunos casos ya se sospechó la enfermedad antes del cribado por la historia familiar<sup>19,22</sup>. Teniendo en cuenta el total de los estudios, se puede afirmar que en un 50-60% de los niños enfermos la única posibilidad de diagnóstico precoz de la enfermedad es el programa de cribado neonatal.

La exactitud diagnóstica del cribado es otra de las medidas de resultado clave a la hora de poner en marcha un programa de cribado neonatal. Pocos estudios proporcionan estos datos<sup>18,20,21,26</sup>. Los disponibles nos muestran una especificidad próxima al 100% y una sensibilidad que oscila entre el 83 y el 97%. El valor predictivo positivo, parámetro fundamental a la hora de evaluar un programa de cribado, es extremadamente variable y se sitúa siempre por debajo del 50%<sup>18,20,27</sup>, aunque en algunos estudios llega a ser de

**TABLA 2. Características de los estudios en cuanto a diferentes factores de un programa de cribado neonatal de la HSC: número de pruebas de cribado**

Autor, país/región, año de publicación	Número de pruebas de cribado
Olgemöller et al, Alemania, 2003 <sup>27</sup>	1
Chu et al, Taiwán, 2002 <sup>23</sup>	1
Steigert et al, Suiza, 2002 <sup>20</sup>	1
Gruñeiro-Papendieck et al, Argentina, 2001 <sup>24</sup>	1 en recién nacidos a término. A todos los recién nacidos prematuros se les recogió una segunda muestra durante la segunda semana de vida
King et al, Estados Unidos, 2001 <sup>32</sup>	1
Nordenström et al, Suecia, 2001 <sup>28</sup>	1
Van der Kamp et al, Países Bajos, 2001 <sup>18</sup>	1
Brosnan et al, Arkansas, Oklahoma y Texas (Estados Unidos), 1999 <sup>25</sup>	2
Cartigny-Maciejewski et al, Lille (Francia), 1999 <sup>21</sup>	1
Terai et al, Japón, 1999 <sup>33</sup>	1
Gruñeiro de Papendieck et al, Argentina, 1998 <sup>30</sup>	1
Therrell et al, Texas (Estados Unidos), 1998 <sup>19</sup>	2
Thilén et al, Suecia, 1998 <sup>17</sup>	1
Sack et al, Israel, 1997 <sup>22</sup>	1
Allen et al, Wisconsin (Estados Unidos), 1996 <sup>29</sup>	1
Al Saedi et al, Canadá, 1996 <sup>31</sup>	No consta
Balsamo et al, Emilia-Romagna (Italia), 1996 <sup>26</sup>	1

HSC: hiperplasia suprarrenal congénita.

un 1%<sup>27</sup>. La sensibilidad de la sospecha clínica sólo la proporciona un estudio<sup>20</sup>, que la sitúa en el 53%.

Los estudios que evalúan los resultados del programa mediante la comparación de una zona geográfica con programa de cribado y otra sin él, o aquellos otros en los que el grupo de comparación es la misma zona pero en otro momento histórico, muestran que la puesta en marcha del cribado permite incrementar la detección de niños enfermos<sup>17,18,21,22,25,26</sup>.

Hay discrepancias en los estudios analizados en cuanto a la repetición de la prueba de cribado. En algunos programas ésta se repite antes de la prueba analítica de confirmación diagnóstica en todos los casos en que se observen resultados anormales<sup>21,23,27-29</sup>. En otros se repite la prueba tan sólo en casos limítrofes<sup>20</sup> y se efectúa el análisis de confirmación en los niños con resultados claramente elevados. En el programa de Texas se hacen 2 tomas de muestra sistemáticamente en todos los niños, una en la primera semana de vida y otra en la segunda<sup>19,25</sup>. Para los responsables de este programa, la determinación del número de pruebas de cribado incluidas en el programa de cribado de la HSC depende de los objetivos del programa y de los recursos disponibles. Si el objetivo del programa es la detección precoz de los niños que pueden tener una crisis de pérdida salina, es efectivo un cribado con toma de muestra única. En cambio, si lo que se pretende es la detección de los niños con virilización simple u otras manifestaciones de la enfermedad, es necesaria una segunda recogida de muestra<sup>25</sup>.

En las tablas 2, 3 y 4 se presentan los datos de los estudios primarios incluidos en la revisión acerca de los principales factores a tener en cuenta en la organización de un programa de cribado neonatal de la HSC, ya que pueden influir en su efectividad.

Por lo que respecta al punto de corte para definir un resultado de la prueba como normal o anormal, en los

estudios revisados se observa que éste no es uniforme, ya que cada programa establece sus propias estrategias de ajuste<sup>24,27,29</sup>. El ajuste reduce claramente el número de falsos positivos<sup>18,29</sup>. Gruñeiro et al<sup>24</sup> afirman haber reducido el número de falsos positivos en más de 10 veces con esta medida. Este proceso permite también, en consecuencia, disminuir el índice de repetición de la prueba de cribado<sup>24,27,29,30</sup> e incrementar el valor predictivo positivo<sup>18,28,29</sup>.

El ajuste de los puntos de corte se hace en función de tres factores: edad del niño en el momento de la recogida de la muestra, edad gestacional y peso del recién nacido. Por otro lado, el punto de corte establecido varía también en función de la técnica de análisis utilizada; por ejemplo, en el estudio de Al Saedi et al<sup>31</sup> se refleja que los valores de 17-OHP medidos mediante inmunofluorescencia son mayores que los que se miden por radioinmunoanálisis.

Con respecto a la técnica de análisis de la muestra de sangre utilizada en los programas que figuran en los artículos revisados, se observa que, en general, los países europeos y sudamericanos emplean inmunofluorescencia, mientras que en Estados Unidos se utiliza RIA. En Europa, hasta principios de los años noventa, la técnica que se utilizaba era el RIA<sup>17,21,26,28</sup>. El ELISA se utiliza en países asiáticos. Ninguno de los programas analizados utiliza la espectrometría de masas en tándem.

Con respecto a los factores que pueden alterar las cifras de 17-OHP y, por lo tanto, influir en los resultados de la prueba de cribado, es importante señalar que hay discrepancias en cuanto a la influencia en dicho metabolito en el recién nacido de la administración prenatal de glucocorticoides a la madre<sup>28,32</sup>. Otros factores como el tipo de alumbramiento o el estrés prenatal no parecen tener influencia, al menos en niños prematuros<sup>28</sup>. Un estudio analiza la influencia del tra-

**TABLA 3. Características de los estudios en cuanto a diferentes factores de un programa de cribado neonatal de la HSC: día de recogida de la muestra**

Autor, país/región, año de publicación	Día de recogida de la muestra
Olgemöller et al, Alemania, 2003 <sup>27</sup>	Tercer día de vida
Chu et al, Taiwán, 2002 <sup>23</sup>	Generalmente al tercer día de vida. Media, 3,8 días
Steigert et al, Suiza, 2002 <sup>20</sup>	Entre el tercer y el cuarto día de vida
Gruñeiro-Papendieck et al, Argentina, 2001 <sup>24</sup>	Entre el tercer y el quinto día de vida
King et al, Michigan (Estados Unidos), 2001 <sup>32</sup>	Tras las primeras 24 h de vida
Nordenström et al, Suecia, 2001 <sup>28</sup>	Al tercer, el cuarto o el quinto día. Media, cuarto día
Van der Kamp et al, Países Bajos, 2001 <sup>18</sup>	En un principio entre los días quinto y séptimo. Desde 1999, entre el cuarto y el séptimo día
Brosnan et al, Arkansas, Oklahoma y Texas (Estados Unidos), 1999 <sup>25</sup>	Primera prueba: en los primeros días de vida. Segunda prueba: entre los 7 y los 14 días
Cartigny-Maciejewski et al, Lille (Francia), 1999 <sup>21</sup>	Media, séptimo día. Mediana, tercer día
Terai et al, Japón, 1999 <sup>33</sup>	Entre el cuarto y el séptimo día de vida
Gruñeiro de Papendieck et al, Argentina, 1998 <sup>30</sup>	Diferentes fechas: desde la extracción de sangre de cordón hasta el sexto día de vida
Therrell et al, Texas (Estados Unidos), 1998 <sup>19</sup>	Primera prueba: en los primeros días de vida. Segunda prueba: entre los 7 y los 14 días
Thilén et al, Suecia, 1998 <sup>17</sup>	Entre el tercer y el quinto día de vida
Sack et al, Israel, 1997 <sup>22</sup>	Segundo o tercer día de vida
Allen et al, Wisconsin (Estados Unidos), 1996 <sup>29</sup>	No consta
Al Saedi et al, Canadá, 1996 <sup>31</sup>	El tercer día de vida
Balsamo et al, Emilia-Romagna (Italia), 1996 <sup>26</sup>	Marzo 1980-septiembre 1983, quinto día (mediana); marzo 1991-agosto 1995, cuarto día (mediana)

HSC: hiperplasia suprarrenal congénita.

**TABLA 4. Características de los estudios en cuanto a diferentes factores de un programa de cribado neonatal de la HSC: edad en el momento del diagnóstico/edad al inicio del tratamiento**

Autor, país/región, año de publicación	Edad en el momento del diagnóstico/edad al inicio del tratamiento
Chu et al, Taiwán, 2002 <sup>23</sup>	Media de edad al diagnóstico, 11,6 días. Media de edad en el momento del diagnóstico definitivo, 14,8 días
Steigert et al, Suiza, 2002 <sup>20</sup>	Resultados de la prueba de cribado: 6-7 días de vida. Media de edad de inicio del tratamiento, 6,7 días
Gruñeiro-Papendieck et al, Argentina, 2001 <sup>24</sup>	Media de edad al diagnóstico, 6 días
Van der Kamp et al, Países Bajos, 2001 <sup>18</sup>	Área con cribado de HSC: se instauró el tratamiento al 7.º día (media de edad). Área sin cribado: se inició el tratamiento el día 14 de vida (media de edad)
Brosnan et al, Arkansas, Oklahoma y Texas (Estados Unidos), 1999 <sup>25</sup>	Media de edad en el momento del diagnóstico en varones con la forma con pérdida salina en el grupo no cribado: 26 días. En el grupo cribado fue de 12
Cartigny-Maciejewski et al, Lille (Francia), 1999 <sup>21</sup>	Edad en el momento de comunicar el resultado de la prueba de cribado: media, 18 días; mediana, 9 días
Therrell et al, Texas (Estados Unidos), 1998 <sup>19</sup>	Mediana de edad en el momento del diagnóstico: forma con pérdida salina, 11 días; forma virilizante simple, 34 días; forma no clásica, 60 días
Thilén et al, Suecia, 1998 <sup>17</sup>	Mediana de edad en el momento del diagnóstico definitivo: grupo no cribado, 21 días; grupo cribado, 9
Sack et al, Israel, 1997 <sup>22</sup>	El cribado permitió iniciar el tratamiento antes de las 4 semanas de vida
Allen et al, Wisconsin (Estados Unidos), 1996 <sup>29</sup>	Resultados de la prueba de cribado, días 5-9
Balsamo et al, Emilia-Romagna (Italia), 1996 <sup>26</sup>	1980-1983: mediana de edad al diagnóstico, 20 días; 1991-1995: mediana de edad al diagnóstico, 11 días

HSC: hiperplasia suprarrenal congénita.

tamiento del recién nacido con espirolactona en su concentración de 17-OHP, y se observa una interferencia en los resultados del cribado<sup>33</sup>.

En la tabla 5 figura un análisis del cribado de la HSC según los criterios de Wilson et al<sup>11</sup>.

## DISCUSIÓN

### Sobre la metodología de esta revisión sistemática

Para la realización de esta revisión sistemática se hizo una búsqueda bibliográfica poco restrictiva con la

finalidad de no perder ningún artículo pertinente. La búsqueda automatizada se completó con la revisión manual de la bibliografía referida en los documentos seleccionados.

Si bien se han localizado revisiones sistemáticas que analizan el cribado de diversas metabolopatías congénitas, no se ha encontrado ninguna que evalúe únicamente el programa de cribado neonatal de la HSC. La existencia de una revisión sistemática<sup>15</sup> con fecha de búsqueda de junio de 1996, que respondía a la pregunta de investigación y, por tanto, se consideró en este trabajo, es la razón por la que se ha tenido en cuenta tan sólo los artículos publicados a partir de ese año. No se ha seguido ese proceso con otra de las revisio-

**TABLA 5. El cribado de la HSC según los criterios de Wilson y Jungner<sup>11</sup>**

Criterios	Justificación
Importante problema de salud pública	Sí, la prevalencia en España en el período 1996-1999 fue de 1/16.106 niños <sup>10</sup> , similar a la de otros países en los que se llevan a cabo programas de cribado
Tratamiento aceptado	Sí, aunque en algunos casos de la forma no clásica no está justificado el tratamiento, que, por otra parte, no está exento de efectos adversos
Medios de diagnóstico y tratamiento	Los medios de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad están ya disponibles en el sistema sanitario español
Período presintomático	En los casos de la forma clásica de la enfermedad con pérdida salina, el período presintomático es corto. En las formas virilizantes simples, no siempre existe ese período, ya que las niñas suelen nacer con manifestaciones clínicas de la enfermedad
Prueba diagnóstica válida	El cribado tiene altas sensibilidad y especificidad, pero bajo valor predictivo positivo. La mayor parte de los autores recomiendan un ajuste de los puntos de corte a cada población con la finalidad de mejorar los valores predictivos
Prueba aceptable para la población	La toma de muestras ya está incorporada a la atención sanitaria al recién nacido
Historia natural de la enfermedad conocida	La fisiopatología y la historia natural de la enfermedad son conocidas
Acuerdo sobre las personas que se debe tratar como enfermas	En las formas clásicas de la enfermedad, sí. Sin embargo, hay discrepancias en el tratamiento de las formas no clásicas
Programa coste-efectivo	No existen estudios que hayan valorado este aspecto

HSC: hiperplasia suprarrenal congénita.

nes existentes, la elaborada por el NHMRC de Australia<sup>16</sup>, ya que los criterios de selección de los estudios de ésta eran más restrictivos que los de nuestro trabajo.

Es importante señalar también que, aunque el objetivo del cribado neonatal de la HSC es la detección de niños con déficit de 21-OH, en alguno de los estudios<sup>20</sup> se incluye en el análisis de los resultados a algún niño con otros déficit enzimáticos.

### Sobre el diseño de los estudios

No se ha localizado ningún ensayo clínico aleatorizado y controlado que evalúe la eficacia del cribado de la HSC; se suele considerar que este tipo de diseño es el más adecuado para valorar una intervención diagnóstica o terapéutica. Algunos autores<sup>34</sup>, sin embargo, estiman que los datos obtenidos de un registro pueden ser un buen sustituto de un ensayo clínico aleatorizado sobre los beneficios del cribado.

### Sobre la tecnología

Aunque el objetivo principal del cribado es la identificación de las formas severas de la enfermedad, en ocasiones puede detectar la forma no clásica. La duda que surge es la posibilidad de que esta sobredetección genere problemas derivados de un sobretratamiento, pues la terapia puede ser innecesaria en algunos casos, ya que en determinados niños esta afección nunca llegaría a producir manifestaciones clínicas. Tengamos en cuenta además que el tratamiento de la HSC no está exento de efectos secundarios<sup>16,17,25</sup>.

La European Society for Paediatric Endocrinology, en un documento de consenso elaborado junto a la Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, estima que este cribado es suficientemente específico y sensible para detectar a casi todos los recién nacidos con la forma clásica de la enfermedad y algunos recién naci-

dos con la forma no clásica. Señalan que el cribado de esta enfermedad identifica tanto a niños como a niñas afectados, previene una asignación de sexo incorrecta y disminuye la morbilidad y la mortalidad<sup>35</sup>, lo cual está en consonancia con las series analizadas en esta revisión sistemática.

Las recomendaciones de los diferentes organismos internacionales señalan que la recogida de la muestra debe realizarse idealmente el tercer día de vida (48-72 h de vida) y enviarse al laboratorio sin demora<sup>35,36</sup>. La American Academy of Pediatrics<sup>12</sup> apunta que, para conseguir una eficiencia óptima del cribado, la toma de la muestra debe realizarse entre el segundo (24-48 h) y el tercer día de vida (48-72 h). Los artículos revisados nos muestran que la mayor parte de los programas recogen la muestra entre el tercero y el quinto día de vida<sup>17,20,22-24,26-28</sup>. Como fecha límite de recogida, tanto la American Academy of Pediatrics como el Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Paediatric Endocrinology señalan que la toma de la muestra nunca debe realizarse más allá del séptimo día de vida.

En un programa de cribado de la HSC es crucial el momento del diagnóstico y la instauración de un tratamiento para prevenir la aparición de una crisis de pérdida salina que puede amenazar la vida del niño en las primeras semanas de vida. Por ello, además del momento de la toma de la muestra (teniendo en cuenta los factores que pueden alterar los valores de 17-OHP), el programa debe asegurar la premura en el diagnóstico definitivo de la enfermedad. Se señala que el programa no debe tardar más de 7 días desde que se recibe la muestra hasta que se devuelve el resultado<sup>13</sup>.

Como ya se ha dicho en el apartado de resultados, la elección del punto de corte de la concentración de 17-OHP es un aspecto controvertido del programa de cribado de la HSC; la European Society for Paediatric Endocrinology y la Lawson Wilkins Pediatric Endo-

crine Society afirman en su documento de consenso que cada laboratorio de cribado debe establecer sus propios puntos de corte<sup>35</sup>. Esto está en consonancia con los resultados de esta revisión sistemática. La principal razón que justifica este ajuste de la concentración en los niños nacidos a término es que la concentración del metabolito durante los primeros 2-3 días de vida puede alcanzar rangos similares a los de los niños afectados. En los niños sanos los valores se normalizan alrededor del tercer día, mientras que se mantienen elevados en los niños enfermos. En niños prematuros y de bajo peso los valores tardan más en normalizarse<sup>24,27-30</sup>. El ajuste de los puntos de corte pretende la minimización de los resultados erróneos. La elección del valor está determinada por la obtención de una relación óptima entre un mínimo de falsos positivos y un mínimo de falsos negativos. En los estudios analizados la tasa de falsos positivos oscila entre el 0,009<sup>20</sup> y el 0,37%<sup>21</sup>.

A la vista de los resultados de este estudio, se puede concluir que el cribado neonatal de la HSC tiene un impacto importante en la salud de los niños enfermos, ya que permite adelantar el momento del diagnóstico de la enfermedad en la mayor parte de los afectados, la consiguiente instauración de un tratamiento precoz y la prevención de la aparición de las crisis de pérdida salina.

Persisten discrepancias acerca de cuál es el protocolo más adecuado para el desarrollo del programa de cribado neonatal. Entre los aspectos más críticos están: el umbral de 17-OHP por encima del cual se debe considerar anormal un resultado y el momento de la toma de la muestra.

Para la puesta en marcha de este programa de cribado, es necesario tener en cuenta, además de los resultados del conocimiento científico, las circunstancias y las consecuencias reales en una población determinada. El desarrollo de programas piloto parece ser una de las mejores herramientas para valorar la efectividad de un programa en una población.

## AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Antonio V. Martínez Calvo, por la dirección y la coordinación del informe de evaluación origen de este trabajo y a los Dres. José María Martín Sánchez y Ramón Vizoso Villares por la revisión externa. Agradecemos asimismo a la Dra. Teresa Cerdá Mota la revisión final de este manuscrito y a la Sra. Teresa Mejuto Martí el trabajo de documentación.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gussinyé M, Vicens-Calvet E, Carrascosa A. Hiperplasia suprarrenal congénita. En: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Atlas de Endocrinología Pediátrica [monografía en Internet]. Vol. 1. 1.a ed. Madrid: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica; 1997 [citado 2 Dic 2003]. Disponible en: <http://www.seepcv.com/atlas/Tomo1/Srenal3/Tomo1Cap3.htm>
- Labarta JI, Bello E, Ruiz-Echarri M, Rueda C, Martul P, Mayayo E, et al. Estado en la edad adulta y propuesta de optimización terapéutica de la hiperplasia suprarrenal congénita. *An Pediatr*. 2003;58 Supl 2:12-24.
- Izquierdo M, Avellaneda A. Hiperplasia suprarrenal congénita [monografía en Internet]. Madrid: Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Instituto de Salud Carlos III; revisado en enero de 2003 [citado 4 Dic 2003]. Disponible en: [http://cisat.isciii.es/er/prg/er\\_bus2.asp?cod\\_enf=51](http://cisat.isciii.es/er/prg/er_bus2.asp?cod_enf=51)
- White PC, Speiser PW. Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev*. 2000;21:245-91.
- Public Health Laboratories. Washington State Department of Health. The Washington State Newborn Screening Program. Health Care Provider's Manual [monografía en Internet]. Washington: Washington State Department of Health; 2004 [citado 29 Dic 2003]. Disponible en: <http://www.doh.wa.gov/ehsphl/phl/newborn/pubs/hcpmanual.pdf>
- Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003;349:776-88.
- Honour JW, Torresani T. Evaluation of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res*. 2001;55:206-11.
- Wilson JD, Griffin JE. Trastornos de la diferenciación sexual. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editores. Harrison. Principios de Medicina Interna. 15.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2002. p. 2547-9.
- Galbe Sánchez-Ventura J. Cribado neonatal de patologías congénitas [monografía en Internet]. Madrid: PrevInfad (Grupo de trabajo AEPap/PAPPS semFYC); 2003 [citado 4 Dic 2003]. Disponible en: [http://www.aepap.org/previnfad/pdfs/previnfad\\_hipotiroidismo.pdf](http://www.aepap.org/previnfad/pdfs/previnfad_hipotiroidismo.pdf)
- Dulín Iñiguez E, Cortés Castell E, Chamorro Ureña F, Eguileor Gurtubai I, Espada Sáez-Torre M, Pámpols Ros T. Actividad de los centros de detección precoz neonatal de errores congénitos del metabolismo en España. Evaluación sanitaria (1996-1999). *Boletín del Real Patronato sobre Discapacidad*. 2001;(49) [citado 2 Ene 2004]. Disponible en: <http://www.rpd.es/boletin/bol49>
- Wilson JMG, Jungner G. Principios y métodos del examen colectivo para identificar enfermedades. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1969.
- American Academy of Pediatrics. Section on Endocrinology and Committee on Genetics. Technical report: congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics*. 2000;106:1511-8.
- Therrell BL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30:15-30.
- National Health and Medical Research Council (NHMRC). A guide to the development, implementation and evaluation of clinical practice guidelines. Canberra: Commonwealth of Australia; 1999.
- Seymour CA, Thomason MJ, Chalmers RA, Addison GM, Bain MD, Cockburn F, et al. Newborn screening for inborn errors of metabolism: a systematic review. *Health Technol Assess*. 1997;1:1-95.
- Centre for Community Child Health, Royal Children's Hospital Melbourne. Child Health Screening and Surveillance: a critical review of the evidence [monografía en Internet]. Canberra: National Health and Medical Research Council (NHMRC); 2002 [citado 2 Ene 2004]. Disponible en <http://www.health.gov.au/nhmrc/publications/pdf/ch42.pdf>
- Thilén A, Nordenstrom A, Hagenfeldt L, Von Döbeln U, Guttenberg C, Larsson A. Benefits of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Sweden. *Pediatrics*. 1998;101:e11.
- Van der Kamp HJ, Noordam K, Elvers B, Van Baarle M, Otten BJ, Verkerk PH. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the Netherlands. *Pediatrics*. 2001;108:1320-4.
- Therrell BL, Berenbaum SA, Manter-Kapanke V, Simmank J, Korman K, Prentice L, et al. Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics*. 1998;101:583-90.
- Steigert M, Schoenle EJ, Biason-Lauber A, Torresani T. High reliability of neonatal screening for congenital adrenal hyper-



- plasia in Switzerland. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4106-10.
21. Cartigny-Maciejewski M, Guilley N, Vanderbecken S, Gondé S, Stuckens C, Ponte C, et al. Le dépistage néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase: expérience lilloise 1980-1996. *Arch Pediatr.* 1999;6:151-8.
22. Sack J, Front H, Kaiserman I, Schreiber M. 21-Hydroxylase deficiency: screening and incidence in Israel. *Horm Res.* 1997;48:115-9.
23. Chu SY, Tsai WY, Chen LH, Wei ML, Chien YH, Hwu WL. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Taiwan: a pilot study. *J Formos Med Assoc.* 2002;101:691-4.
24. Gruñeiro-Papendieck L, Prieto L, Chiesa A, Bengolea S, Bossi G, Bergada C, et al. Neonatal screening program for congenital adrenal hyperplasia: adjustments to the recall protocol. *Horm Res.* 2001;55:271-7.
25. Brosnan PG, Brosnan CA, Kemp SF, Domek DB, Jelley DH, Blackett PR, et al. Effect of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999;153:1272-8.
26. Balsamo A, Cacciari E, Piazzzi S, Cassio A, Bozza D, Pirazzoli P, et al. Congenital adrenal hyperplasia: neonatal mass screening compared with clinical diagnosis only in the Emilia-Romagna region of Italy, 1980-1995. *Pediatrics.* 1996;98:362-7.
27. Olgemöller B, Roscher A, Liebl B, Fingerhut R. Screening for congenital adrenal hyperplasia: adjustment of 17-hydroxyprogesterone cut-off values to both age and birth weight markedly improves the predictive value. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5790-4.
28. Nordenström A, Wedell A, Hagenfeldt L, Marcus C, Larsson A. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: 17-hydroxyprogesterone levels and CYP21 genotypes in preterm infants. *Pediatrics.* 2001;108:e68.
29. Allen DB, Hoffman GL, Fitzpatrick P, Laessig R, Maby S, Slyper A. Improved precision of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia using weight-adjusted criteria for 17-hydroxyprogesterone levels. *J Pediatr.* 1997;130:128-33.
30. Gruñeiro de Papendieck L, Prieto L, Chiesa A, Bengolea S, Bergada C. Congenital adrenal hyperplasia and early newborn screening: 17 alpha-hydroxyprogesterone (17 alpha-OHP) during the first days of life. *J Med Screen.* 1998;5:24-6.
31. Al Saeidi S, Dean H, Dent W, Stockl E, Cronin C. Screening for congenital adrenal hyperplasia: the Delfia screening test overestimates serum 17-hydroxyprogesterone in preterm infants. *Pediatrics.* 1996;97:100-2.
32. King JL, Naber JM, Hopkin RJ, Repaske DR, Bailey L, Leslie ND. Antenatal corticosteroids and newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155:1038-42.
33. Terai I, Yamano K, Ichihara N, Arai J, Kobayashi K. Influence of spironolactone on neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 1999;81:F179-83.
34. Thornes R. Case registers in 1999: ethical and legal issues, ownership and accountability (with particular reference to inherited metabolic disorders and encephalopathies) [monografía en Internet]. London: The Royal College of Paediatrics and Child Health; 2000 [citado 18 May 2004]. Disponible en: [http://www.rcpch.ac.uk/publications/misc\\_documents/Inherited\\_Metabolic\\_Disorders.pdf](http://www.rcpch.ac.uk/publications/misc_documents/Inherited_Metabolic_Disorders.pdf)
35. Joint LWPES/ESPE CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4048-53.
36. Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Paediatric Endocrinology. Procedure for neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res.* 2001;55:201-5.