

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

Nuevas estrategias de cribado neonatal podrían disminuir la incertidumbre en el diagnóstico de la fibrosis quística

Aparicio Rodrigo M¹, Juanes de Toledo B²

¹Centro de Salud Entrevías. Área 1. Madrid. (España).

²EAP Collado Villalba. Madrid. Collado Villalba. Madrid. (España).

Correspondencia: María Aparicio Rodrigo, m.a.rodrigo@telefonica.net

Palabras clave en inglés: neonatal screening; sensitivity and specificity; predictive value of tests; cystic fibrosis; newborn.

Palabras clave en español: cribado neonatal; sensibilidad y especificidad; valor predictivo; fibrosis quística; recién nacido.

Fecha de recepción: 22 de agosto de 2012 • **Fecha de aceptación:** 23 de agosto de 2012

Fecha de publicación del artículo: 29 de agosto de 2012

Evid Pediatr. 2012;8:63.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Aparicio Rodrigo M, Juanes de Toledo B. Nuevas estrategias de cribado neonatal podrían disminuir la incertidumbre en el diagnóstico de la fibrosis quística. Evid Pediatr. 2012;8:63.

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;8:63>

©2005-12 • ISSN: 1885-7388

Nuevas estrategias de cribado neonatal podrían disminuir la incertidumbre en el diagnóstico de la fibrosis quística

Aparicio Rodrigo M¹, Juanes de Toledo B²

¹Centro de Salud Entreviñas. Área 1. Madrid. (España).

²EAP Collado Villalba. Madrid. Collado Villalba. Madrid. (España).

Correspondencia: María Aparicio Rodrigo, m.a.rodriago@telefonica.net

Referencia bibliográfica: Vernooij-van Langen AM, Loeber JG, Elvers B, Triepels RH, Gille JJ, Van der Ploeg CP, et al. Novel strategies in newborn screening for cystic fibrosis: a prospective controlled study. *Thorax*. 2012;67:289-95.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: tanto la tripsina inmunorreactiva más proteína asociada a la pancreatitis o tripsina inmunorreactiva con estudio de DNA y secuenciación, son pruebas válidas para el cribado de la fibrosis quística. La primera presenta un mayor porcentaje de falsos positivos, la segunda precisa tecnología de detección de DNA. La combinación de ambas podría ser la mejor opción al disminuir los falsos positivos. En función de estos aspectos las autoridades deben decidir su estrategia de cribado.

Comentario de los revisores: la prueba de tripsina inmunorreactiva más proteína asociada a la pancreatitis no parece aportar beneficios a las pruebas de cribaje habituales. La tripsina inmunorreactiva con estudio de DNA y secuenciación permitiría disminuir el número de falsos positivos pero detectaría un mayor número de portadores. La combinación de ambas detecta menos portadores y diagnósticos inciertos que la anterior. Estas dos últimas serían dos opciones válidas a considerar para el cribado neonatal.

Palabras clave: cribado neonatal; sensibilidad y especificidad; valor predictivo; fibrosis quística; recién nacido.

New strategies for neonatal screening may reduce uncertainty in the diagnosis of cystic fibrosis

Abstract

Authors' conclusions: both strategies, immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein or immunoreactive trypsinogen and DNA mutation detection with sequencing if necessary, perform well as cystic fibrosis screening. The first one has more false positive results; the second needs DNA technology. The combination of both strategies could be the best option to reduce false positive results. Taking in account these aspects, local authorities must decide the best strategy.

Reviewers' commentary: this study shows no extra benefits for immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein, when compared to habitual screening strategies. Immunoreactive trypsinogen and DNA mutation detection with sequencing if necessary, would allow to diminish the number of false positives but it would detect a greater number of carriers. The combination of both detects less number of carriers and equivocal diagnosis than the previous one. There is no data about economical cost. These two last tests would be two valid options to consider in screening programs of cystic fibrosis.

Keywords: neonatal screening; sensitivity and specificity; predictive value of tests; cystic fibrosis; newborn.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: comparar la eficacia de dos métodos de cribado neonatal (CN) de la fibrosis quística (FQ): medición de la concentración de tripsina inmunorreactiva (TIR) y de la proteína asociada pancreatitis (PAP) en gota seca (TIR/PAP), frente a medición de la TIR y análisis de mutaciones de DNA, seguido de secuenciación del gen CFTR (gen regulador de la conductancia transmembranal de la fibrosis quística) en los casos con una única mutación (TIR/DNA/secuenciación).

Diseño: estudio prospectivo de pruebas diagnósticas.

Emplazamiento: dos laboratorios de cribado neonatal en Holanda.

Población de estudio: recién nacidos (RN) que acudieron a dos de los cinco laboratorios de referencia (39% de RN holandeses) para hacer el CN entre 2008 y 2009. De 372 713 niños nacidos en Holanda en este periodo, se analizaron muestras de 145 499.

Prueba diagnóstica: se aplicaron dos test distintos para la detección de FQ en cada muestra de sangre seca:

1. Medición simultánea de TIR y PAP (se consideró positiva si $TIR \geq 100 \mu\text{g/litro}$ y $PAP \geq 1,6 \mu\text{g/litro}$ o $TIR \geq 60 \mu\text{g/litro}$ y $PAP \geq 3 \mu\text{g/litro}$).
2. Detección de TIR y, si el valor era superior de $60 \mu\text{g/litro}$, se realizaba un análisis de mutaciones de DNA (36 mutaciones). Si en este análisis se detectaba una mutación se procedía a hacer una secuenciación de DNA. El test se consideraba positivo cuando se detectaban dos mutaciones.

Los RN con uno o dos de los test de CN positivos se enviaban a una unidad de FQ para su diagnóstico definitivo mediante un test del sudor. Se confirmaba el diagnóstico cuando la concentración de cloro en sudor era superior a 60 mmol/litro . Se consideró el diagnóstico incierto si los valores oscilaban entre $60\text{-}30 \text{ mmoles/litro}$. Si el test del sudor era negativo se seguía considerando el diagnóstico ante la presencia de un ileo meconial, dos mutaciones de CFTR o una historia familiar positiva.

Medición del resultado: como variable principal se consideró al sensibilidad (S), especificidad (E) y valor predictivo positivo (VPP) de cada prueba.

Resultados principales: el test TIR/PAP mostró una S de 95% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 73,1 a 99,7), una E de 99,9% (IC 95%: 99,87 a 99,91) y un VPP de 12,3% (7,9 a 8,4%). El test TIR/DNA/secuenciación mostró una S de 100% (80 a 100%), una E de 99,99% (99,98 a 99,99%) y un VPP de 64,9% (47,4 a 79,3%). No hubo diferencias significativas entre ellos en el diagnóstico de FQ. Se realizó un análisis sobre una hipotética tercera estrategia, combinando TIR/PAP/DNA/secuenciación, estas dos últimas solo si TIR/PAP era positivo, que mostró una S del 95% (73,1 a 99,7%), una E de 99,99% (99,99 a 100%) y un VPP de 87,5% (66,5 a 96,7%).

Conclusión: las tres estrategias son válidas en el CN de la FQ, sin diferencias significativas; si bien la IRT/DNA/secuenciación detectó un niño que escapó del IRT/PAP. La elección del tipo de estrategia dependerá de si se prioriza la detección de portadores sanos, o si es mejor disminuir el número de diagnósticos equívocos.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: The Duch Organization for Health Research Development (ZomMw).

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la FQ es una de las enfermedades discapacitantes más comunes en la población caucásica. Su incidencia en España¹ es de un caso cada 4.000–6.000 RN y de un portador sano por cada 25 personas. Se ha demostrado que los programas de CN mejoran la calidad de vida y el pronóstico a largo plazo de la enfermedad², son coste eficientes³ y, en los lugares donde no se realiza el diagnóstico de FQ, este se retrasa

hasta 15 meses después de la aparición de los primeros síntomas. Existen múltiples estrategias para el CN de FQ, en Europa se han descrito hasta 26 diferentes³. En este estudio se analizan dos nuevas estrategias de CN que hipotéticamente detectarían menor número de falsos positivos, resultados inciertos y portadores.

Validez o rigor científico: se utilizó el test del sudor como patrón de referencia, pero solo se realizó en los pacientes con un resultado positivo de las pruebas objeto de estudio. La selección de la población de estudio fue adecuada, aunque no se especifica el número de padres que declinaron participar. La descripción de los métodos diagnósticos fue adecuada. No se presentan los coeficientes de probabilidad pero sí los datos para calcularlos. Los autores presentan los datos de sensibilidad, especificidad y VPP con sus intervalos de confianza. El estudio de la tercera opción de cribado IRT/PAP/DNA más secuenciación se hizo a posteriori con los datos recogidos.

Importancia clínica: los resultados de las pruebas de estudio se presentan en la tabla I, junto al cálculo de una teórica prueba IRT/DNA. La diferencia entre las IRT/PAP y IRT/DNA/sec no fue significativa, probablemente sea debido al escaso número de casos.

Los datos obtenidos para IRT/PAP son similares a los encontrados en dos estudios previos^{4,5} (en el primero⁴ la S fue 100%; la E 99,81% y el VPP 9,4%; en el segundo⁵ la S fue 85,7%, la E 99,9% y el VPP 12,2%). No se encontraron datos publicados sobre las otras dos pruebas del estudio. Los test más utilizados para el CN de FQ en la actualidad³ son IRT, IRT/IRT y IRT/DNA. Su E y S se recogen en la tabla I.

Parece que IRT/PAP no aporta ventajas frente a IRT/IRT, que también tiene un elevado número de falsos positivos. El IRT/DNA/sec presenta menos falsos positivos y un mayor VPP, aunque detecta un alto número de portadores. La combinación de ambas disminuiría el número de diagnósticos equívocos y portadores. No hay datos sobre costes. En un reciente estudio⁶ se calcularon los costes de IRT/IRT, IRT/DNA y IRT/IRT/DNA que fueron de 36 350 \$, 38 446 \$ y 21 662 \$ por cada 10 000 nacimientos respectivamente, lo que sugiere que la tercera opción del estudio, al seleccionar menos pacientes, podría ser coste eficiente.

Aplicabilidad en la práctica clínica: en España la prueba de CN para FQ que se utiliza con más frecuencia es IRT/DNA. La IRT/PAP no parece aportar ninguna ventaja. Si se añadiera la secuenciación del DNA se podrían conseguir menos falsos positivos y derivaciones; y podría ser útil en nuestra población, con escasa mezcla étnica. La IRT/PAP/DNA/sec podría ser otra opción, con mayor eficacia pero desconocemos a qué coste.

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

Tabla 1.

Prueba	S*	E	VPP	Falsos +	Diag. incierto	Portador	RN deriv test sudor	CP+**	CP-**
PRUEBAS DE ESTUDIO									
IRT/PAP	95%	99,897%	12,3%	85%	2%	0	171	848,6	0,13
IRT/DNA/sec.	100%	100%	64,9%	0%	35%	67	37	11190,38	0,00
IRT/PAP/DNA/sec.	95%	100%	87,5%	0%	12,5%	8	24	42430,21	0,13
CÁLCULO DE IRT/DNA con los datos del estudio									
IRT/DNA	100%	99,954%	26,4%						
RESULTADOS DE ESTUDIOS PREVIOS									
IRT/IRT	80,2% a 96,8%	99,8%							
IRT/DNA o IRT/DNA/IRT, o IRT/IRT/DNA	96% a 99,5%	99,60 a 99,97%							

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; CP+: cociente de probabilidad positivo; CP-: cociente de probabilidad negativo.

*Sensibilidad: depende del panel de mutaciones de la población.

** Calculado por autores de este artículo con los datos del estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Marín Soria JL, Aldamiz-Echevarría L, Castiñeiras Ramos DE, Dalmau Serra J, Fernández Sánchez A, González Lamuño D, et al. Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro. Documento de consenso. 31 de Mayo de 2009, Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular [en línea] [fecha de consulta: 14-VIII-2012]. Disponible en: http://www.seqc.es/es/Publicaciones/2/18/Programas_de_ cribado_neonatal_en_Espana:_actualizacion_y_propuestas_de_futuro/
- Mérelle ME, Nagelkerke AF, Lees CM, Dezateux C. Cribaje (screening) de la enfermedad fibroquística en el recién nacido (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.updateoftware.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Southern KW, Munck A, Pollitt R, Travert G, Zanolla L, Dankert-Roelse J, et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros.* 2007;6:57-65.
- Sarles J, Berthézène P, Le Louarn C, Somma C, Perini JM, Catheline M, et al. Combining immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein assays, a method of newborn screening for cystic fibrosis that avoids DNA analysis. *J Pediatr.* 2005;147:302-5.
- Sommerburg O, Lindner M, Muckenthaler M, Kohlmüller D, Leible S, Feneberg R, et al. Initial evaluation of a biochemical cystic fibrosis newborn screening by sequential analysis of immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein (IRT/PAP) as a strategy that does not involve DNA testing in a Northern European population. *J Inher Metab Dis.* 2010;33:S263-71.
- Sontag MK, Wright D, Beebe J, Accurso FJ, Sagel SD. A New Cystic Fibrosis Newborn Screening Algorithm: IRT/IRT ↑ /DNA. *J Ped.* 2009;155:618-22.