



EDITORIAL

Cribado neonatal para la fibrosis quística

Neonatal screening for cystic fibrosis

S. Gartner* y N. Cobos

Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética grave, con patrón de herencia autosómica recesiva, más frecuente en la población de origen caucásico, con una incidencia de 1 en 2.000-6.000 nacimientos, dependiendo de la región y/o etnia de origen.

El aumento tan importante de la supervivencia de estos pacientes en los últimos años es debido a una serie de factores entre los que ha contribuido de forma determinante la implementación del diagnóstico precoz a través del cribado neonatal del recién nacido.

Los criterios para que se indique el cribado de una enfermedad incluyen fundamentalmente cinco aspectos:

1) Que la enfermedad tenga una incidencia importante. 2) Que el método de cribado sea simple y práctico. 3) Que tenga un alto grado de sensibilidad y especificidad. 4) Que exista una adecuada relación coste-beneficio. 5) Que el tratamiento precoz sea beneficioso en el curso de la enfermedad.

La FQ cumple estos requisitos y el cribado neonatal en esta enfermedad está justificado fundamentalmente para conocer la incidencia real de la enfermedad en las distintas poblaciones, para poder realizar un asesoramiento genético precoz con la posibilidad de realizar diagnóstico prenatal o preimplantacional en futuros embarazos, y para iniciar un tratamiento inmediato destinado a prevenir o minimizar el daño pulmonar, con la perspectiva de realizar una intervención inmediata con terapias, algunas de ellas actualmente en fase de experimentación.

Numerosos estudios¹⁻⁴ han demostrado que los niños diagnosticados de FQ mediante cribado neonatal logran una adecuada nutrición, y una mejor función pancreática^{5,6}

y pulmonar⁷ que los que fueron diagnosticados por sus manifestaciones clínicas. Estos beneficios nutricionales, funcionales y probablemente neurocognitivos⁵ se mantienen durante los primeros años y se prolongan generalmente a largo plazo. Estos hallazgos explican que prestigiosos organismos científicos, como la Colaboración Cochrane o el Center for Disease Control de EE.UU., hayan declarado que existen suficientes pruebas para establecer que el cribado neonatal para la FQ es beneficioso para los pacientes.

El diagnóstico de la enfermedad en el período neonatal permite la detección precoz de la primera colonización bronquial por *Pseudomonas aeruginosa*, que es un punto clave en la progresión de la enfermedad pulmonar. Si se insta un tratamiento agresivo y persistente ante el primer aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*, en la mayoría de los casos se logra su erradicación y, por consiguiente, se va retrasando la colonización crónica, lo que da lugar a una mejor evolución de la enfermedad, retrasando sus complicaciones y mejorando la supervivencia⁸⁻¹⁰. El mejor control de las infecciones respiratorias y, por ende, la disminución del número de hospitalizaciones trae consigo un ahorro importante del gasto sanitario¹¹.

Durante los últimos años se introdujo el concepto de que la inflamación ya está presente en pacientes con FQ con una función pulmonar normal y en los primeros meses de vida. Este proceso inflamatorio ejercería un papel preponderante en la autodestrucción pulmonar¹² y, por lo tanto, su "prevención" o detección precoz sería también decisiva para frenar o atenuar la progresión de la enfermedad pulmonar. En la actualidad disponemos de técnicas especiales que nos permiten valorar el grado de inflamación desde sus inicios. Se ha demostrado también que ya en el período neonatal los niños afectados de FQ presentan hipovitaminosis e

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sgartner@vhebron.net (S. Gartner).

insuficiencia pancreática. Su tratamiento inmediato repercute lógicamente en su estado nutricional.

Hay varias estrategias que se utilizan en el cribado neonatal. Si bien en la década de 1960 se propuso la detección de la albúmina en el meconio como método de cribado, no fue hasta 1979 que se demostró que los valores de la tripsina inmuno-reactiva (TIR) estaban elevados en las muestras de sangre de niños que presentaban la enfermedad. La determinación de TIR en una gota de sangre seca se impuso como método definitivo por su simplicidad y alta sensibilidad. Tras la identificación del gen CFTR en el año 1989, el estudio de sus mutaciones se ha implementado de forma universal en todos los protocolos vigentes lo cual ha aumentado de forma significativa la sensibilidad y especificidad del programa. La European Concerted Action on Cystic Fibrosis ha propuesto que el método de detección debe identificar un mínimo de 80% de las mutaciones de la población estudiada a fin de reducir los falsos negativos. Los aspectos éticos del cribado neonatal para la FQ son fundamentales a la hora de ofrecer una adecuada información a los padres, teniendo en cuenta la ansiedad que generan los resultados falsos positivos de la determinación de TIR.

Un aspecto importante de la detección precoz de la enfermedad es que permite derivar a los bebés recién diagnosticados a las unidades de referencia de FQ. Por tanto, a la hora de implementar un programa de cribado neonatal para la FQ es esencial disponer de un protocolo riguroso que obligue la derivación inmediata de los casos sospechosos a la unidad de referencia para la confirmación del diagnóstico. Todas las unidades de referencia de FQ deben contar con un equipo multidisciplinario, material adecuado y personal entrenado. El primer paso en estas unidades de referencias es realizar la prueba del sudor con la determinación cuantitativa de la concentración de cloro, que continúa siendo el patrón oro para el diagnóstico de la FQ. De esta manera, se pueden clasificar inmediatamente los casos derivados ya sea como falsos positivos, portadores o afectados. Asimismo se pueden detectar los casos de FQ atípicos para su seguimiento posterior. La determinación de la conductividad eléctrica del sudor no es un método admisible para la confirmación del diagnóstico.

En Europa, Francia, Reino Unido, Austria y Rusia se ha implementado el cribado neonatal para la FQ a nivel nacional en estos últimos años. En EE.UU. está previsto que para el año 2010 se generalice en todo el país. En España, hay siete comunidades que lo aplican desde hace varios años. Recientemente se ha implementado en el País Vasco y la comunidad de Madrid, y está en proceso de aprobación en otras comunidades autónomas.

Actualmente el cribado neonatal centra el interés de la Sociedad Española de la Fibrosis Quística¹³. En España, el programa se ha aplicado globalmente en más de 1 millón de recién nacidos, y se estima que han sido diagnosticados más de 200 afectados. En los últimos 10 años, en Cataluña se han estudiado 712.597 recién nacidos con una incidencia de 1/5.840. Castilla y León, Islas Baleares, Galicia, Aragón, Extremadura y Murcia también tienen su programa establecido. La incidencia en Castilla y León es de 1 en 4.339, en Galicia es 1/4.430, en Murcia 1/5.376 y en las Islas Baleares 1/6.602. Por primera vez disponemos de datos reales, que en nuestro caso muestran incidencias menores que en la mayoría de los trabajos publicados en otros países.

Tanto la European Cystic Fibrosis Society¹⁴, como la Cystic Fibrosis Foundation¹⁵ avalan la implementación del programa

de cribado neonatal de la FQ, lo que queda reflejado también en la declaración de consenso de la Sociedad Española de Fibrosis Quística, que recomienda la instauración del Programa de Cribado Neonatal de FQ en todo el territorio nacional.

El Profesor John Dodge, en una conferencia de cribado neonatal para la Fibrosis Quística, concluye diciendo: "Ahora corresponde explicar, a los que se oponen al cribado, por qué, en su opinión, no se debería implantar de manera universal".

Bibliografía

1. Guisti R, Badgwell A, Iglesia A, Kopish GJ, Litsheim TJ, Farrell PM, et al. The New York State Cystic Fibrosis Newborn Screening Consortium. New York State Cystic Fibrosis Consortium: The first 2.5 years of experience with Cystic Fibrosis Newborn screening in an ethnically diverse population. *Pediatrics*. 2007;119:e460-7.
2. Gartner S, Cobos N, Maya A, Casals T, Séculi JL, Asensio O, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis in Catalunya, Spain. *Pediatr Pulmonol*. 2003(Suppl 25):221.
3. Rock M, Hoffman G, Laessig RH, Kopish GJ, Litsheim TJ, Farrell PM. Newborn screening for cystic fibrosis in Wisconsin: nine years experience with routine trypsinogen/DNA testing. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S73-7.
4. Comeau A, Accurso F, White T, Campbell PW, Hoffman G, Parad RB, et al. Guidelines for implementation of cystic fibrosis newborn screening programs: Cystic Fibrosis Foundation Workshop Report. *Pediatrics*. 2007;119:e495-518.
5. Kosciak RL, Lai HJ, Laxova A, Zaremba K, Kosorok M, Douglas J, et al. Preventing early, prolonged vitamin E deficiency: an opportunity for better cognitive outcomes via early diagnosis through neonatal screening. *J Pediatr*. 2005;147:S51-6.
6. Sims EJ, McCormick J, Metha G, Mehta A. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S42-6.
7. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S37-41.
8. Canton R, Cobos N, de Gracia J, Baquero F, Honorato J, Gartner S, et al, en representación del Grupo Español de Consenso del Tratamiento Antimicrobiano en el Paciente con Fibrosis Quística. *Arch Bronconeumol*. 2005;41(Suppl 1):1-25.
9. Gartner S, Moreno A, Cobos A. Tratamiento de la enfermedad respiratoria en la Fibrosis Quística. En: Cobos N, Pérez-Yarza EG, editores. *Tratado de Neumología Pediátrica*. Madrid: Ediciones Ergon; 2008. p. 849-66.
10. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ, Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:957-69.
11. Sims EJ, Mugford M, Clark A, Aitken D, McCormick J, Mehta G, et al. Economic implications of newborn screening for cystic fibrosis: a cost of illness retrospective cohort study. *Lancet*. 2007;7:1187-95.
12. Sly PD, Brennan S, Gangell C, de Klerk N, Murray C, Mott L, et al. Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis (AREST-CF). Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:146-52.
13. X Congreso Nacional de Fibrosis Quística. Cribado neonatal. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71(Espec Congr):8-20.
14. Castellani C, Southern K, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell A, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros*. 2009;8:153-73.
15. Farrell PM, Rosensrein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *Pediatrics*. 2008;123:S4-14.