

Beneficios clínicos del diagnóstico precoz de la fibrosis quística mediante el cribado neonatal

*Jaioberrientzako
baheketaren bidez egindako
fibrosi kistikoaren
diagnostiko goiztiarraren
onura klinikoak*

C. Vázquez Cordero

Coordinador de la Unidad de Referencia
Pediátrica de Fibrosis Quística de la C.A.P.V.
Sección de Neumología Pediátrica. Hospital
de Cruces. Barakaldo (Bizkaia)

La fibrosis quística (FQ) cumple en la actualidad los criterios definidos por la O.M.S. en 1968, para las enfermedades candidatas a entrar en un Programa de Cribado Neonatal: 1) Ser un problema importante de salud pública; 2) Existir una fase latente o sintomática precoz; 3) Existir un test diagnóstico adecuado; 4) Tener un tratamiento aceptado por los pacientes que instaurado en una etapa precoz, presintomática, o sintomática precoz, mejore el pronóstico; 5) Contar con Servicios adecuados para la confirmación del diagnóstico y el tratamiento de los afectados; 6) Se debe comprender la historia natural de la enfermedad; 7) Debe existir un Consenso sobre su diagnóstico, finalmente; 8) El coste del Programa debe ser equilibrado en relación con el del tratamiento de los pacientes y con el conjunto del gasto sanitario. Comento brevemente a continuación cada uno de estos puntos en relación con el cribado neonatal de la FQ.

La fibrosis quística es un importante problema de salud pública al ser la enfermedad hereditaria amenazante para la vida, más frecuente en las poblaciones de ascendencia europea, con una incidencia generalmente entre 1/2.000 y 1/5.000 RN vivos. En los EEUU solo la anemia de células falciformes que afecta a la población afroamericana tiene una frecuencia mayor entre todas las afecciones hereditarias.

Tiene una herencia autosómica recesiva. Ambos padres son portadores, produciéndose la enfermedad cuando ambos transmiten su alelo mutado del gen FQ a su hijo, con una probabilidad de $1/4$ en cada embarazo.

Es la causa más frecuente de enfermedad pulmonar progresiva en la infancia, y la causa de casi todas las insuficiencias pancreáticas en la edad pediátrica. Es la causa más frecuente de un trasplante pulmonar en la infancia, y la tercera en adultos.

La presentación clínica es extremadamente variable, y muchos pacientes solo

son diagnosticados tras un período sintomático que puede oscilar entre pocos meses a muchos años. De hecho no es infrecuente que los pacientes sean diagnosticados equivocadamente de otras enfermedades antes de que se llegue al diagnóstico correcto⁽¹⁾.

La ausencia de un Registro Nacional de Fibrosis Quística, ha hecho que se desconozca la frecuencia global de la enfermedad en España. Sin embargo, existen datos parciales procedentes de varias Comunidades Autónomas que tienen en marcha desde hace años Programas de Cribado Neonatal de la FQ. Castilla y León y Cataluña^(2,3), ambos con una experiencia de más de 10 años. Las frecuencias encontradas en los primeros años han descendido algo a lo largo de los últimos, debido posiblemente entre otros factores al aumento de RN hijos de padres de etnias no europeas. En Castilla y León sobre 186.590 RN la incidencia ha sido de 1/4.300, y en Cataluña sobre 712.597 RN de 1/5.800. La incidencia es menor que el hipotiroidismo congénito (1/2.500), y mayor que la fenilcetonuria (1/20.000)⁽⁴⁾. En el Hospital de Cruces se han asistido a más de 200 pacientes en los últimos 30 años y en la actualidad son seguidos unos 180 de los que unos 100 residen en la C.A.P.V.

En la enfermedad existe una fase latente o sintomática precoz en la gran mayoría de los casos. En el 10 al 20% de los casos la presentación es neonatal en forma de un íleo meconial⁽⁵⁾. Aún así no ha sido raro que la enfermedad no sea reconocida como la causa de la obstrucción intestinal, siendo diagnosticada posteriormente. Hasta el 30% de los niños con FQ son suficientes pancreáticos al nacer (PS), pero al año de vida entre el 85% y el 90% tienen insuficiencia pancreática (PI). Al nacimiento la mayoría tienen un peso normal y no tienen síntomas respiratorios. Sus pulmones son histológicamente normales, o tan solo muestran cambios mínimos de hiperplasia de las glán-

dulas submucosas bronquiales. La enfermedad pulmonar, que causa gradualmente bronquiectasias diseminadas, es la principal causa de morbilidad y mortalidad. La desnutrición, repercute en la severidad de la afectación funcional pulmonar, y agrava el pronóstico.

En una serie de nuestros pacientes, solo un 47% (incluyendo un 11,5% con íleo meconial) fueron diagnosticados antes del año de vida, y solo un 70% antes de los 5 años. La edad mediana al diagnóstico fue 18 meses, y la media 4,3 años, aunque la situación quizás haya mejorado en los últimos años. La historia de síntomas respiratorios al diagnóstico es un factor pronóstico desfavorable y existía en 57% de nuestros pacientes.

Los primeros intentos en los años setenta de cribado neonatal de la FQ se basaron en el análisis del contenido proteico del meconio, elevado en los afectados, pero carecieron de la sensibilidad y especificidad suficientes. Sin embargo en el año 1979 Crossley⁽⁶⁾, señaló por primera vez que existía una concentración elevada de tripsinógeno inmunorreactivo sérico (TIR) en los neonatos con FQ, y esta determinación se demostró que tenía una elevada sensibilidad, pero carecía de un adecuado valor predictivo positivo, por lo que era necesario un segundo paso para mejorarlo.

La determinación de la TIR en las gotas de sangre seca en papel obtenidas a las 48-72 horas de vida, por punción del talón, para otros programas de Cribado Neonatal ("TIR 1") es el primer paso de todos los Programas actuales de Cribado Neonatal de la FQ. Se consideran positivos los RN con valores de TIR que exceden de un valor prefijado, (entre el 0,5 y el 1% más alto de los valores de todas las muestras de la población diana).

Para la segunda etapa algunos programas obtienen una segunda muestra de sangre para determinación de la TIR (TIR 2) hacia las 4 semanas de vida y los lactan-

tes con TIR 2 por encima de un valor prefijado son referidos a la Unidad de FQ para la realización del test del sudor. Otros Programas (la mayoría de los vigentes) prefieren realizar en la misma muestra de sangre en la que se determinó la TIR 1 un análisis genético, basado en la utilización de un kit comercial que permite detectar la presencia de un panel de mutaciones FQ, con una cobertura de al menos el 80% de los alelos mutantes en la población objeto del cribado (método TIR 1-DNA). Dada la gran heterogeneidad genética de la FQ y la diversidad entre las distintas poblaciones, los kits comerciales disponibles no siempre tienen la sensibilidad requerida. Los niños en los que se detectan una o dos mutaciones FQ son referidos a la Unidad de FQ para la realización del test del sudor.

Ambos métodos han sido ampliamente utilizados con éxito, detectándose a casi todos los afectados, y en el caso TIR 1-DNA, a un número no demasiado elevado de portadores de FQ (de media poco más de 2 por cada afectado). La detección de portadores de FQ es una consecuencia no buscada de los programas de cribado neonatal de la FQ.

El paso final común es la realización del test del sudor, para la confirmación del diagnóstico. Esta prueba se debe realizar de forma centralizada en la Unidad de FQ previamente seleccionada, que debe tener una metodología adecuada para esta técnica, y una amplia experiencia.

Existen disponibles una serie de Consensos sobre la implementación de Programas de e Cribado Neonatal de la FQ, su metodología, e interpretación de los resultados, y seguimiento de los casos diagnosticados^(7,8).

Igualmente existen consensos publicados sobre el diagnóstico de la FQ tanto en niños detectados en Programas de Cribado Neonatal de la FQ como en aquellos en que se solicita un test del sudor a partir de síntomas sospechosos de la enfermedad⁽⁹⁻¹¹⁾.

El Consenso de la Sociedad Europea de FQ⁽¹¹⁾ al igual que el de la Cystic Fibrosis Foundation⁽¹⁰⁾ considera el test del sudor no solo como la base para la confirmación del diagnóstico sino para la clasificación de los afectos en uno de dos grupos: fibrosis quística clásica, cuando la concentración de cloro en el sudor es de ≥ 60 mmol/L, y no clásica o atípica cuando es de 30-59 mmol/L.

La FQ clásica se caracteriza por la presencia de enfermedad pulmonar crónica de evolución variable pero por lo habitual rápidamente progresiva en ausencia de un tratamiento adecuado, por cursar con insuficiencia o suficiencia pancreática y por el hallazgo de mutaciones causantes de enfermedad en ambos alelos del gen FQ –o gen CFTR–. Los pacientes con FQ no clásica o atípica tienen suficiencia pancreática, enfermedad pulmonar más leve, y afectación por la enfermedad en uno o múltiples órganos. Por lo general se detectan también mutaciones causantes de enfermedad en ambos alelos del gen CFTR, pero al menos una de ellas, o está caracterizada como "leve" o no existe información suficiente sobre sus consecuencias fenotípicas.

La gran mayoría de los pacientes con FQ, tanto los diagnosticados a partir de los síntomas, como los detectados en los Programas de cribado neonatal, padecen FQ clásica.

Para el programa de cribado neonatal de FQ en la CAPV se ha escogido el método TIR 1-DNA, basados en una detección del 84% de mutaciones de los pacientes vascos diagnosticados de FQ, mediante el kit de 33 mutaciones del laboratorio Abbott. El Protocolo ha sido ampliamente difundido y está disponible en la web del Departamento de Sanidad.

La FQ carece de tratamiento curativo. Sin embargo, el tratamiento a cargo de equipos multidisciplinarios en Unidades Centralizadas de FQ, en coordinación con los profesionales sanitarios de otros niveles,

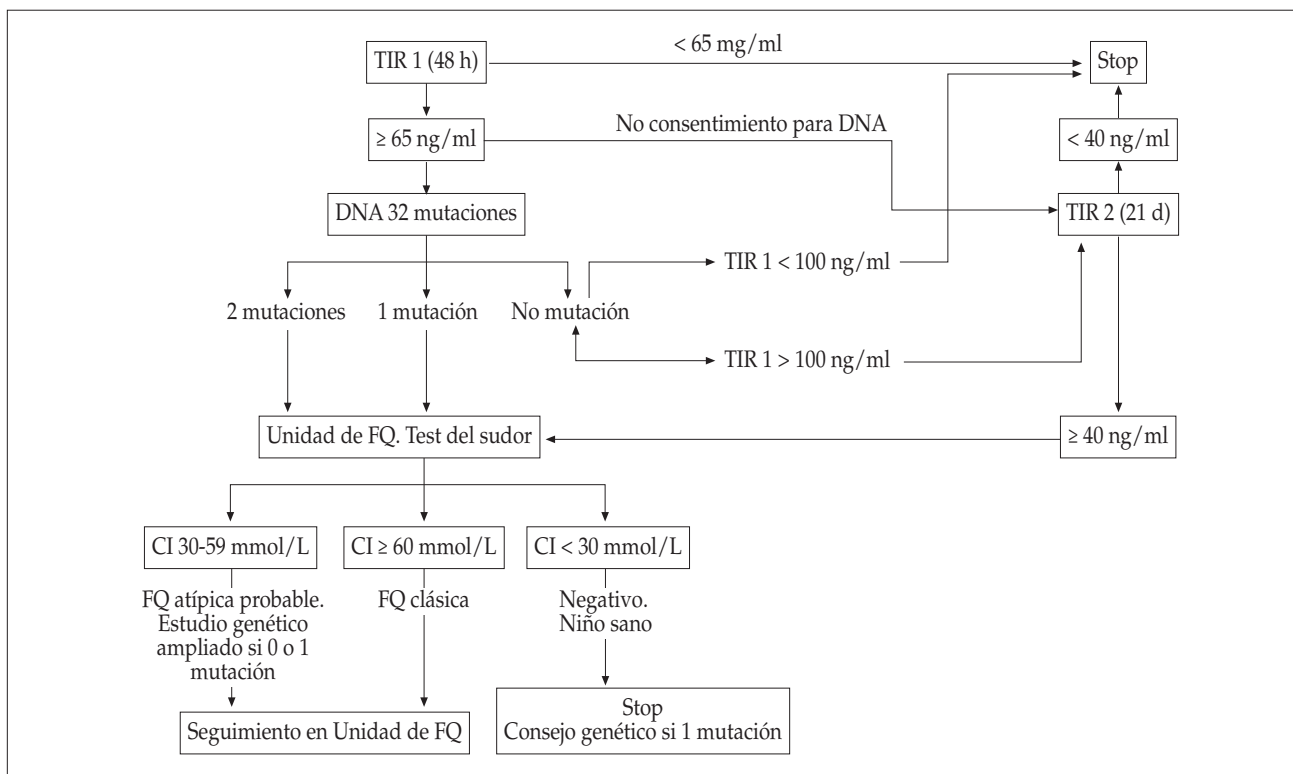


Figura 1. Esquema del Protocolo del cribado neonatal de la FQ en la CAPV. Se consideran "positivos" aquellos recién nacidos en los que la TIR 1 excede 65 ng/ml y en los que se detecta 1 o 2 mutaciones causantes de FQ. También unos pocos en los que la TIR 1 es extremadamente elevada (> 100 ng/ml). Los positivos acuden a nuestra Unidad de Referencia para la confirmación o exclusión del diagnóstico mediante el test del sudor.

asistenciales han mejorado enormemente el pronóstico de los afectados, de forma que tanto la opinión de los expertos, como la extrapolación de los datos obtenidos de los Registros de Pacientes, apoyan que las expectativas de supervivencia mediana para un niño pequeño con FQ, está hoy en la sexta década de la vida, incluso si no fuera a haber ninguna mejoría en el tratamiento actual a lo largo de su vida.

La intervención precoz a través del diagnóstico mediante cribado neonatal es una pieza esencial en la estrategia terapéutica de la FQ. Una reciente revisión sistemática de la evidencia publicada hasta 2006, por la Colaboración Cochrane⁽¹³⁾ ha concluido que el único estudio randomizado, sin problemas metodológicos publicado⁽¹⁴⁾, prueba que los niños con FQ diagnosticados por cribado neonatal tienen mejor peso y talla a largo plazo comparados con los

diagnosticados por los síntomas, y un desarrollo neurocognitivo superior en comparación con el grupo diagnosticado por los síntomas con niveles bajos de vitamina E sérica al diagnóstico.

En el mismo estudio se demostró que los niños diagnosticados por cribado tenían una Rx de tórax mejor a los 7 años que los diagnosticados a través de los síntomas. Esta diferencia ya no era aparente a los 10 años ni había a esa edad diferencias en la función pulmonar entre ambos grupos (en ambos la afectación funcional era leve con un FEV1 de 94 y 95%). Sin embargo, una serie de variables confundidoras (genotipo, función pancreática y edad a la colonización bronquial con *Pseudomonas aeruginosa*) fueron más desfavorables en el grupo diagnosticado mediante cribado neonatal y ello junto con la ausencia durante el período del estudio de una política de tratamiento agre-

sivo precoz de la colonización bronquial con *Pseudomonas aeruginosa*, pueden explicar que los beneficios del cribado neonatal en cuanto a la evolución de la enfermedad pulmonar a largo plazo, hayan sido menos aparentes en este estudio.

Otros estudios controlados han demostrado que los niños con FQ diagnosticados mediante el cribado tienen ventajas respecto a los diagnosticados a través de los síntomas en varios de los siguientes indicadores: frecuencia de hospitalizaciones, estado nutricional a largo plazo riesgo de peso o talla inferior al pc 3, función pulmonar, incidencia de *Pseudomonas aeruginosa* mucóide, y valoración clínica global mediante sistemas de puntuación utilizados en la FQ como el de Shwachman⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Finalmente hay evidencia de que el cribado neonatal de la FQ tiene un balance positivo coste-beneficio. Un estudio retros-

pectivo utilizando la base de datos del Registro Británico de FQ, concluyó que existía un ahorro anual de casi 5.000 dólares en el coste del tratamiento por cada uno de los 184 paciente analizados diagnosticados por cribado neonatal en relación con 950 pacientes diagnosticados por sus síntomas entre los 1 y 9 años de vida⁽¹⁸⁾.

La 5ª Conferencia Europea sobre el cribado neonatal de la FQ en Caen (Francia) en 1997, concluyó que los siguientes motivos hacían aconsejable el cribado neonatal de la FQ: 1) Hay frecuentemente un retraso importante desde el comienzo de los síntomas clínicos hasta el diagnóstico; 2) Muchos pacientes con FQ desarrollan precozmente una sintomatología importante; 3) El tratamiento precoz produce beneficios a largo plazo; 4) Los niños con FQ diagnosticados mediante cribado neonatal ofrecen una oportunidad para la investigación de nuevos tratamientos; y 5) Se dispone de una buena metodología para efectuar el cribado neonatal de la FQ.

El CDC de los EEUU en 1997 recomienda la instauración de programas pilotos de cribado neonatal de la FQ a la luz de la evidencia de que el cribado neonatal se asocia a beneficios nutricionales a largo plazo. Finalmente en 2003 recomienda la instauración del cribado neonatal de la FQ con carácter generalizado en los EEUU, declarando que "la magnitud de los beneficios para la salud de los afectados, a través del cribado neonatal de la FQ, es suficiente como para que todos los Estados consideren la implementación rutinaria de programas para el cribado neonatal de la FQ en conjunción con sistemas que aseguren el acceso de los afectados a una asistencia de alta calidad"⁽⁴⁾.

El cribado neonatal de la FQ ha experimentado una rápida generalización en los últimos años. En la actualidad es Universal en países como los EEUU, Australia, Nueva Zelanda, Francia, Reino Unido, Austria, Po-

lonia y Rusia, y también existe en varios Estados del Canadá, en numerosas regiones de otros países europeos, así como en la mayoría de las Comunidades Autónomas de España.

Contemplamos con esperanza el comienzo del Programa de Cribado Neonatal de la FQ en la C.A.P.V. y confiamos que sea una herramienta valiosa que nos ayude a mejorar cada día más la calidad de vida de los afectados y de sus familias. Todos los pacientes detectados serán referidos a nuestra Unidad para la confirmación del diagnóstico y seguimiento de los afectados. Es nuestra responsabilidad el colaborar eficazmente para el éxito del Programa, y la afrontamos con ilusión.

BIBLIOGRAFÍA

- De Gracia J, Alvarez A, Mata F, Guarner L, Vendrell M, Gartner S, Cobos N. Fibrosis quística en adultos. Estudio de 111 casos. *Med Clin*. 2002; 119: 605-9.
- Calvo Romero C. Cribado neonatal en la Comunidad de Castilla y León. *An Pediatr*. 2009; 71 (Espec Congr): 10-11.
- Gartner S, Cobos N, Casals T, Marín J, Hernandez JM, Sécúli JL et al. Cribado neonatal para la Fibrosis Quística en Cataluña. *An Pediatr*. 2009; 71 (Espec Congr): 12-13.
- CDC-NIH, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities Report. Newborn screening for cystic fibrosis. Evaluation of benefits and risks, and Recommendations for State Newborn Screening Programs. October 15 2004/53 (RR 13); 1-36.
- Wood RE, Boat TF, Doershuk CF. Cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1976; 113: 833-78.
- Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet*. 1979; i: 472-4.
- Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrello M et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros*. 2009; 8: 153-73.
- Corneau AM, Accurso FJ, White TB, 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: 495-518.
- Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, Michel SH et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based Guidelines for Management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2009; 155: S73-93.
- Farrell PM, Rosenstein 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. *J Pediatr*. 2008; 153: S4-14.
- De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Cuppens H, Dodge J, Sinasaapel M on behalf of the Diagnostic Working Group. Cystic Fibrosis: Terminology and diagnostic algorithm. *Thorax*. 2006; 61: 627-35.
- Mayell SJ, Munck A, Craig JV, Sermet I, Brownlee KG, Schwarz MJ et al. A European Consensus for the evaluation and Management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2009 Jan;8(1):71-8. Epub 2008 Oct 28.
- Merelle ME, Dankert-Roelse JE, Dezateux C, Lees C, Nagelkerke A, Southern KW. Newborn screening for cystic fibrosis Cochrane database of systematic reviews 2008.
- Rock MJ, Hoffman G, Laessig G, Kopish RH, Litsheim GJ, Farrell PM. Newborn screening for cystic fibrosis in Wisconsin: nine-year experience with routine trypsinogen-DNA testing. *J Pediatr* 2005; 147: 3(Suppl): 73-7.
- Siret D, Bretaudeau G, Branger B, Dabadle A, Dagorne M, David V, De Braekeleer M, Moisan-Petit V, Picherot G, Rault G, Storni V, Roussey M. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: A 10-year retrospective study in a French Region (Brittany). *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 342-9.
- Mc Kay K, Waters DL, Gaskin KJ. Influence of newborn screening for cystic fibrosis and pulmonary outcomes in New South Wales. *J Pediatr* 2005; 147:S47-S50.
- Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005; 147: S37-S41.
- Sims EJ, Mugford M, Clark A, Aitken D, McCormick J, Mehta G, Mehta A. Economic implications of newborn screening for cystic fibrosis: a cost of illness retrospective cohort study. *Lancet* 2007; 369: 1187-95.