

## Editorial

# Expansión del programa de cribado neonatal precoz de fibrosis quística en España

C. BOUSOÑO GARCÍA, M<sup>a</sup> Á. DE MIGUEL MALLÉN

*Unidad de Fibrosis Quística. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.*

La mucoviscidosis o fibrosis quística (FQ) es una disexocrinosis congénita generalizada debida a un defecto genético en 7q 31 que codifica una proteína (CFTR) que regula el transporte de cloro y sodio a través de la membrana de las células epiteliales de distintos tejidos, especialmente las glándulas mucosas del aparato respiratorio, digestivo y reproductor, y las serosas del sudor y la saliva, originando un proceso obstructivo en todas ellas, que se traduce en su forma clásica por la existencia de una tríada: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática exocrina y pérdida de sal por el sudor.

Se trata de la enfermedad hereditaria autosómica recesiva de evolución crónica y potencialmente letal más frecuente en la etnia caucásica, con una incidencia variable entre 1/2.000 y 1/6.000 recién nacidos.

La mejoría importante de la supervivencia observada en nuestros días, que supera una media próxima a los 40 años de vida, es debida en gran medida al establecimiento de protocolos de atención precoz en el diagnóstico y tratamiento dirigidos desde las Unidades especializadas de FQ.

La reciente generalización a todas las autonomías de España (2014) de los programas de detección precoz, cribado o *screening* neonatal de errores innatos del metabolismo que incluye a la FQ, da cumplimiento a las exigencias científicas y a todos los requerimientos para ser susceptible junto a otras metabolopatías de recibir un programa universal de cribado, a saber, tiene una incidencia importante, disponemos de una herramienta para el despistaje sencilla y eficaz, con un

alto grado de sensibilidad y especificidad, existiendo una buena relación coste-beneficio y, por encima de todo, que su tratamiento instaurado precozmente demuestra su bondad en todos los terrenos, comprobado en múltiples estudios.

La detección precoz de la primera colonización por *Pseudomonas aeruginosa* y su tratamiento agresivo erradicador resulta un factor decisivo y permite retrasar la cronificación de esta grave infección, preservando la integridad de las estructuras epiteliales y del parénquima pulmonar el mayor tiempo posible.

La instauración de un programa selectivo de intervención digestiva y nutricional precoz, mediante enzimas pancreáticas substitutivos y suplementos nutricionales y vitamínicos da cumplimiento a la exigencia de la OMS de un estado nutricional óptimo que además puede mantenerse a largo plazo, evitando complicaciones como malnutrición, malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles presentes desde el nacimiento.

Una mejor evolución nutricional, digestiva y respiratoria evita la inflamación y el deterioro progresivo por estrés oxidativo y daño histológico pulmonar y sistémico.

El diagnóstico precoz permite además conocer la incidencia real, establecer un adecuado asesoramiento genético a la familia, con la posibilidad de realizar un diagnóstico pre-implantacional en futuros embarazos y especialmente posibilita iniciar un tratamiento inmediato que frene el deterioro pulmonar y en el futuro la aplicación de nuevas estrategias de tratamiento molecular o genético.

*Correspondencia:* C. Bousoño García. Unidad de Fibrosis Quística. Hospital Universitario Central de Asturias. Carretera de Rubín, s/n, 33011 Oviedo.  
*Correo electrónico:* ringerbou@yahoo.es

© 2014 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

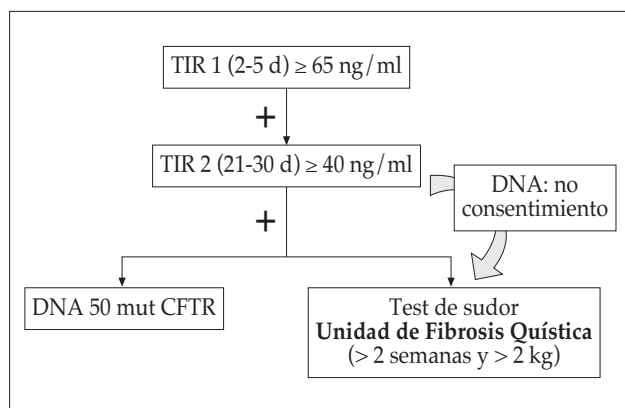


Figura 1. Estrategia de cribado neonatal (1).

Diversos estudios han demostrado las bondades de los programas de detección precoz de FQ tanto en la vertiente nutricional y digestiva como respiratoria y sistémica<sup>(1-9)</sup>. Los beneficios se extienden durante la niñez y más allá de ésta, favoreciendo una mejor calidad de vida con menor carga de tratamiento para nuestros pacientes como se constata en un metanálisis de la base de datos Cochrane<sup>(10)</sup> y una mayor supervivencia<sup>(11)</sup>.

Hay varias estrategias que se utilizan en el cribado neonatal. Si bien en la década de 1960 se propuso la detección de albúmina en meconio (BM-test), no fue hasta 1979 cuando Crossley, en Australia<sup>(12)</sup>, demostró que los valores de tripsinógeno por radioinmunoensayo (TIR) estaban elevados en muestras de sangre obtenidas por punción de talón en papel de filtro de los enfermos al nacimiento, imponiéndose luego como método universal de *screening*.

En 1989 se aisló el gen CFTR, implicado en la FQ, localizado en 7q31 con 27 exones. La proteína que codifica está compuesta por 1.480 aminoácidos.

Los estudios con DNA permiten diferenciar las mutaciones de las que se han descrito más de 1.700 variantes, mejorando la eficacia del cribado con la introducción de los estudios de sondaje genético, al identificar más del 80% de las mutaciones de la población estudiada, reduciendo mucho los falsos negativos y contribuyendo a dar solidez al programa.

En todo caso, es obligado tener en cuenta los aspectos éticos y legales para ofrecer una adecuada información a las familias y reducir la ansiedad que supone un falso positivo o un hallazgo de heterocigosis, que son los aspectos más controvertidos del cribado.

A la hora de implementar un programa de cribado neonatal para la FQ es esencial disponer de un protocolo riguroso que incluya la derivación inmediata de los casos sospechosos a la unidad de referencia para la confirmación del

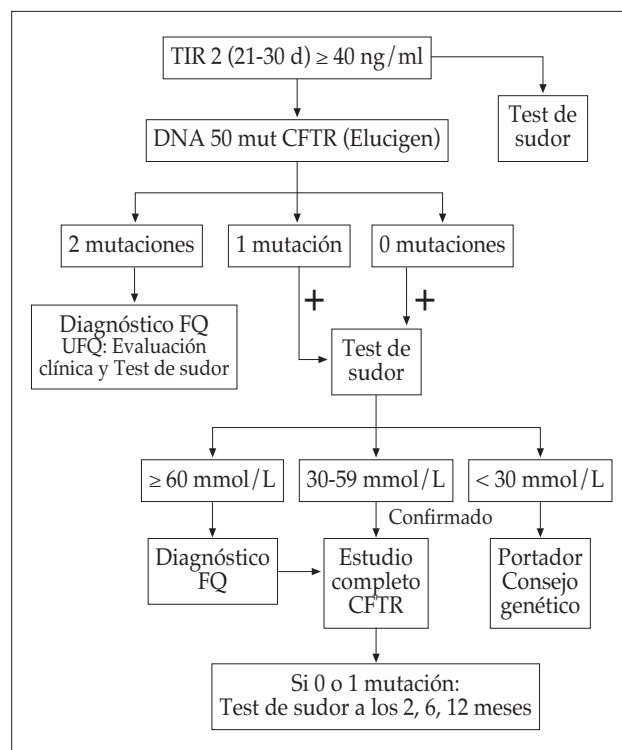


Figura 2. Estrategia de cribado neonatal (2). Protocolo de confirmación diagnóstica de FQ.

diagnóstico (en las figuras 1 y 2 se especifica el protocolo que se implantará en Asturias a partir de septiembre de 2014).

Todas las unidades de referencia de FQ deben contar con un equipo multidisciplinario, material adecuado y personal entrenado. El primer paso en estas unidades consiste en efectuar la prueba del sudor con la determinación cuantitativa de la concentración de cloro, con cloridrómetro para micromuestras (clorimetría o coulombometría) en laboratorio, que continúa siendo la piedra angular del diagnóstico de FQ. El análisis de la conductividad eléctrica del sudor no está aceptado para confirmación del diagnóstico. La recogida del sudor se hace mediante sistema de recogida Macroduct® (Wescor); una recolección promedio de 50 µL en 15 minutos utilizando este sistema es equivalente a una producción, en términos de porcentaje de sudación, de aproximadamente 350 mg (15 µL equivalen a 100 mg de sudor).

De esta manera, se pueden clasificar inmediatamente los casos derivados a la Unidad de FQ como falsos positivos, portadores o afectados. Asimismo, se pueden detectar los casos de FQ atípica para su seguimiento posterior.

Los programas de cribado se iniciaron en la década de los 80 a escala limitada en Europa (Reino Unido, Australia y Nueva Zelanda) y Estados Unidos (Colorado).

En 2004, en EEUU se recomienda realizarlo y en 2010 se consigue universalizar el programa en todo el país. Según el registro americano de FQ, antes del 2005 menos del 15% de todos los nuevos casos eran diagnosticados por cribado neonatal, mientras que solo 2 años después, en 2007, se supera el dintel de más del 30% que se espera aumente progresivamente<sup>(13)</sup>.

De forma similar, en Europa entre 2004 y 2008 el número de niños cribados al nacer pasó de 1,6 millones/año detectando unos 400 FQ/año a 3 millones/año, y se espera un incremento progresivo<sup>(14)</sup>.

En España el programa de cribado se inició en Cataluña en 1999<sup>(1)</sup>, con una estrategia TIT/TIR/DNA, refiriéndose en diciembre de 2010 una incidencia de 1/5.840 recién nacidos (RN), seguido inmediatamente de Castilla-León (TIR/DNA), que empezó también en 1999, y registra una incidencia de 1/4.339 RN<sup>(2)</sup>, Islas Baleares (TIR/DNA) en el 2000 y refiere 1/6.602, Galicia (TIR/DNA) en 2003, 1/4.430, Aragón (TIR/DNA/TIR) en 2008, 1/4.800.

Posteriormente se instauró en Extremadura en 2003, Canarias 2007, Murcia 2008, País Vasco 2010, Andalucía 2011, Comunidad Valenciana 2012, Cantabria 2012, Ceuta y Melilla 2013<sup>(15,16)</sup>.

No existe un consenso acerca de la estrategia a utilizar y, como consecuencia, se observa una elevada variabilidad entre los diferentes programas de cribado. Hasta la fecha se han estudiado en España más de 1.500.000 recién nacidos, identificando más de 350 casos con una incidencia media que va desde 1/4.339 a 1/5.840. Los programas seguidos varían de una estrategia TIR/DNA a una TIRT/TIR/DNA, empleando el test de sudor en último caso como método de confirmación<sup>(15,16)</sup>.

La reciente normativa del Ministerio de Sanidad (2014) hace justicia a Asturias, junto al resto de comunidades rezagadas (Navarra, La Rioja y Castilla-La Mancha) que no disponían de cribado para FQ.

Hay que recordar aquí, finalmente, que Asturias fue pionera en España allá en los años 1980-81, cuando gracias a un programa de detección neonatal mediante la aportación de un impuesto especial al juego, y al impulso y dirección del Prof. Manuel Crespo Hernández, se detectaron 4 casos de FQ en 2 años que duró el cribado neonatal, efectuado mediante la determinación de TIR (> 60 ng/ml) con confirmación ulterior mediante test de sudor ya que entonces no existían los estudios genéticos<sup>(17)</sup>. Por desgracia, las autoridades sanitarias no mantuvieron el programa más allá de 1982, y solo ahora se cumple nuestra vieja ambición científica de ofrecer a toda la población española una herramienta crucial para el pronóstico de estos enfermos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gartner S, Cobos N, Maya A, Casals T, Sécúli JL, Asensio O, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis in Catalunya, Spain. *Pediatr Pulmonol*. 2003; (Suppl 25): 221.
- Tellería Orriols JJ, Alonso Ramos MJ, Garrote Adrados JA, Fernández Carvajal I, Blanco Quirós A. Neonatal screening for cystic fibrosis. *An Esp Pediatr*. 2002; 57: 60-5.
- Gartner S, Cobos N. Cribado neonatal para la fibrosis quística. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 71: 481-2.
- Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2005; 147(3Suppl): S37-41.
- Guisti R, Badgwell A, Iglesia A, Kopish GJ, Litsheim TJ, Farrell PM. The 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.
- 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.
- Koscik RL, Lai HJ, Laxova A, Zaremba K, K osorok 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.
- 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(3Suppl): S73-7.
- Sims EJ, McCormick J, Metha G, Mehta A. Neonatal screening for cystic fibrosis beneficial even in the context of modern treatment. *J Pediatr*. 2005; 147(3Suppl): S42-6.
- Southern KW, Mérelle MME, Dankert-Roelse JE, Nagelkerke A. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (1): CD001402.
- Dijk FN, McKay K, Barzi F, Gaskin KJ, Fitzgerald DA. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. *Arch Dis Child*. 2011; 96: 1118-23.
- Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet*. 1979; 1(8114): 472-4.
- 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; 153: S4-14.
- 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.
- Casal T, Calvo M, Rosell J, Remón J, Colon C, Tellería JJ, et al. Mesa redonda de Consenso: Programas de Cribado neonatal en España. *Actas de los Encuentros de la Fundación Sira Carrasco*, 24 de febrero de 2006, Madrid.
- X Congreso Nacional de Fibrosis Quística. Cribado neonatal. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 71: 8-20.
- Bousño García C. Estudio de la mucoviscidosis mediante valoración de la tripsina inmunorreactiva y antiproteasas séricas. Tesis Doctoral, Facultad de Medicina, Universidad de Oviedo 1982.