
PESQUISA NEONATAL DE FIBROSIS QUISTICA

María Josefa Toledo, Dra. Roxana Gonzalez

RESUMEN

La fibrosis quística es un trastorno crónico, hereditario. En Buenos Aires la incidencia es de 1:3.468 recién nacidos. El screening neonatal permite identificar niños con la enfermedad.

Objetivos

- Revisar en la bibliografía la incidencia de fibrosis quística (en diferentes lugares del mundo) por medio del screening neonatal.
- Comparar la evolución clínica de los pacientes sometidos a screening de FQ con los diagnosticados de manera habitual (clínica más prueba de laboratorio) en términos de afectación pulmonar y costos.

Material y Métodos Se utilizó bibliografía de pediatría, Task Force y bases de datos electrónicas (Cochrane, Medline) buscando ensayos clínicos controlados randomizados acerca del screening neonatal de fibrosis quística publicados entre enero del 2.000 y abril del 2.006. Las palabras claves fueron: fibrosis quística –recién nacidos –screening

Desarrollo. La incidencia de fibrosis quística en Brasil fue de 1:9.520, en Wisconsin de 1:3.938 y en Castilla y León de 1:4.510 recién nacidos.

Se observó que los niños cribados tenían largo plazo función pulmonar levemente superior a los diagnosticados de manera habitual. Un estudio informó que el costo del screening fue superior al del diagnóstico habitual, en otro fue inferior.

Conclusión. La bibliografía analizada reveló que Buenos Aires tiene una incidencia similar a otros lugares del mundo. Asimismo, el screening neonatal permite obtener resultados pulmonares ligeramente mejores al diagnóstico habitual de fibrosis quística, pero es un método de diagnóstico costoso

Cabe recalcar que no existe acuerdo sobre la realización universal de screening de fibrosis quística ya que el Grupo Cochrane avala su realización mientras que el Task Force de Canadá no lo recomienda.

ABSTRACT

Cystic fibrosis is a chronic, hereditary disorder. In Buenos Aires the incidence is 1:3.468 newborns. The neonatal screening lets to identify children with the disease.

Objetives

- To review the incidence of cystic fibrosis (in different places) with the screening.
- To compare the clinical evolution of screening group with habitual diagnosis group in terms of lung disease and costs.

Material and Methods. We used pediatrics bibliography, Task Force and randomized controlled clinical trials about newborns screening published from January on 2000 to April on 2006 using the database Cochrane and PubMed. The key words were: cystic fibrosis –newborn-screening

Development. The incidence in Brazil was 1:9.520, in Wisconsin was 1:3.938 and Castilla y León was 1:4.510. In the long term the newborns screened had slightly better lung function than newborns of clinical diagnosis group. A study informed that the cost of screening was higher than clinical diagnosis, but other study showed the opposite.

Conclusio. The bibliography showed that Buenos Aires has similar incidence than other places around the world. The neonatal screening lets to obtain lung outcomes slightly better than clinical diagnosis, but is expensive as a method of diagnosis.

There is not consensus about to perform universal newborn screening for cystic fibrosis since Cochrane Group recommends it, but Canadian Task Force suggests the opposite.

INTRODUCCION

La fibrosis quística (FQ) es un trastorno multisistémico de evolución crónica, progresiva y capaz de llevar a la muerte, que afecta a niños y adultos.¹ Se hereda en forma autosómica recesiva, con un riesgo de recurrencia en cada gestación del 25% (homocigotas), los portadores (heterocigotas) suman el 50% y son sanos.²

Constituye la enfermedad hereditaria letal más frecuente en la raza blanca, con una inci-

dencia de 1:3200 recién nacidos (RN) en EE. UU.²

En Argentina los primeros estudios realizados en la provincia de Buenos Aires informan que de 52024 muestras analizadas con el método de la tripsina inmunorreactiva se detectaron 14 pacientes, con una incidencia de fibrosis quística en esta población de 1:3468 RN. De estos datos se infiere que la prevalencia de portadores sanos en la población general sería de 1:30.²

El gen responsable de la enfermedad se encuentra en el cromosoma 7, este codifica una proteína es la CFTR (Cytica Fibrosis Transmembrane Regulator). Es una glucoproteína de membrana de 1480 aminoácidos, que funciona como canal de cloruro regulado por AMP cíclico y que se expresa casi exclusivamente en las células de los epitelios secretorios.³

Las manifestaciones cardinales de la FQ incluyen enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática exócrina y concentración elevada de electrolitos en el sudor. La enfermedad pulmonar es responsable de gran morbilidad, la padecen más del 95% de los pacientes; la afección pancreática da lugar a malabsorción.³También se asocia con retraso ponderal, la desnutrición y algunas carencias específicas.¹

El diagnóstico de FQ se basa en criterios clínicos y métodos de laboratorio, y requiere de una o más de las siguientes características clínicas:²

- Enfermedad pulmonar crónica.
- Enfermedad sinusal crónica.
- Anormalidades gastrointestinales o nutricionales.
- Azoospermia obstructiva en varones.
- Síndrome de pérdida de sal.
- FQ en familiares de 1er grado.

más:

- 2 pruebas de sudor positivas
- o 2 mutaciones del gen FQ
- o diferencia de potencial nasal transepitelial anormal.

Actualmente gracias a los avances diagnósticos se cuenta con la posibilidad de adelantarse a la aparición de síntomas de fibrosis quística (muchas veces corresponde a estadios graves de la enfermedad) mediante el screening neonatal el cual se puede aplicar a todos los recién nacidos. El rastreo, screening, cribaje o pesquisa es la aplicación de procedimientos de selección (cuestionario, examen físico, test) a poblaciones de individuos aparentemente sanos con objeto de identificar, en la fase de latencia, a aquellos que pueden estar enfermos o que presentan un riesgo incrementado de padecer una determinada enfermedad. Son el instrumento utilizado por la medicina clínica preventiva en la prevención secundaria de las enfermedades crónicas.⁴

OBJETIVOS

- Revisar en la bibliografía la incidencia de fibrosis quística (en diferentes lugares del mundo) por medio del screening neonatal.
- Comparar la evolución clínica de los pacientes sometidos a screening de FQ con los diagnosticados de manera habitual (clínica

más prueba de laboratorio) en términos de afectación pulmonar y costos.

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron libros, Task Force, revistas de pediatría y bases de datos electrónicas (Cochrane, Medline) buscando ensayos clínicos controlados randomizados acerca del screening neonatal de fibrosis quística publicados entre enero del 2000 y abril del 2006. Las palabras claves empleadas fueron: fibrosis quística – recién nacidos – screening

DESARROLLO

En nuestro país la edad promedio de diagnóstico de fibrosis quística supera los dos años de edad lo cual es preocupante ya que cuanto más tardío es el diagnóstico, más se posterga la iniciación del tratamiento apropiado, lo que impide disminuir el deterioro nutricional y respiratorio progresivo.²

Las pruebas para la pesquisa neonatal dependen de la presencia de albúmina incompleta en meconio o de los niveles de tripsina catiónica inmunorreactiva (TIR) en suero.² Los recién nacidos con fibrosis quística tienen niveles elevados de TIR en sangre.⁵La TIR debe ser dosada antes de las 4 semanas de vida, si es positiva (> 70 ng/ml) se requiere una segunda muestra, si esta es positiva se realiza la prueba del sudor con o sin un estudio genético molecular para confirmar el diagnóstico. Si TIR es negativa, no se descarta la enfermedad.² El cribaje neonatal con TIR presenta una buena eficacia diagnóstica, de tal modo que a una sensibilidad del 85,7% le corresponde una especificidad del 99,6%.⁶

Un estudio realizado en Brasil entre agosto del 2001 y abril del 2004 incluyó a 456982 recién nacidos los cuales fueron sometidos a screening de fibrosis quística. Se tomaron muestras de sangre luego de 48 horas del nacimiento y se determinó el valor de TIR, considerándose normal hasta 70ng/ml. Aquellos niños que presentaban valores anormales de TIR se les extrajo una segunda muestra de sangre, si el valor era >0 = a 70 ng/ml se le realizaba el test de sudor si era >50 mMol/l en 2 oportunidades, eran diagnosticados con fibrosis quística. La incidencia de la enfermedad fue de 1:9520. Se informó un 87.5% de falsos positivos para la primer determinación de TIR.⁷

En Castilla y León (España) se realizó cribaje de FQ a 36086 recién nacidos desde enero de 1999 a junio de 2001 mediante cuantificación de tripsinógeno inmunorreactivo (TIR). En total se detectaron 8 afectados, lo que representa una incidencia de 1 cada 4510 recién nacidos vivos.⁸

En el ensayo Wisconsin, se llevó a cabo un screening para determinar la presencia de FQ

en 650341 neonatos. El screening se realizó en todos los lactantes pero sólo se informó a la mitad de las familias acerca de los resultados en el período neonatal. Se confirmó el diagnóstico por la prueba del sudor cuando la prueba de TIR era positiva (>70ng/ml) en los del grupo screening y cuando cumplían los 4 años en el grupo control, si la determinación de TIR era positiva.⁵ La incidencia fue de 1:3938 (95% IC) en el año 1998⁹

Para evaluar el compromiso respiratorio se utilizaron pruebas de función pulmonar, puntuaciones de radiografía de tórax de Wisconsin (RTW, de 0 normal a 100 más grave) y de Brasfield (RTB, 25 normal y 3 más grave). Se realizó un seguimiento de los pacientes y se observó que a los siete años de edad el porcentaje VEF1/CVF pronosticado para los grupos sometidos a screening y los grupos control no fueron significativamente diferentes ($p = 0,54$). A esa edad el 88% de las observaciones en el grupo sometido a screening y el 75% en el grupo control estuvieron dentro de los límites normales en un 89% pronosticado o mayor. Hasta los 16 años de edad, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los participantes sometidos y los no sometidos a screening en porcentajes de VEF1/CVF pronosticado o en porcentaje de VEF1, FEF25 -75 y VR/CPT pronosticado.⁵

La puntuación media de RTW en el grupo sometido a screening (49 participantes) fue 4,20 ($\pm 4,90$) y en el grupo control (40 participantes) 7,00 ($\pm 5,69$), (IC del 95%). La puntuación media de RTB entre los participantes sometidos a screening fue 21,70 ($\pm 2,10$) versus 20,60 ($\pm 2,5$) entre los participantes de control, (IC del 95%). Los del grupo de cribaje presentaron menor número de signos radiográficos de enfermedad pulmonar irreversible.⁵

Mérelle y col. comprobaron que los neonatos sometidos a screening presentaban a los 12 años de edad mayor capacidad vital que aquellos del grupo control o diagnosticados clínicamente (diferencia de +362.79 mL) y menor disminución de VEF1 pronosticado (diferencia de +2.74%).¹⁰

Otro estudio comparó la función pulmonar de niños menores de 24 meses con fibrosis quística, detectados por pesquisa (6) con aquellos que lo habían sido por clínica (8). Se observó que los flujos espiratorios forzados (Vmax FRC) fueron de 229 ml/seg en los del grupo pesquisa y de 104ml/seg en los del grupo de clínica, los volúmenes (CRF) eran de 191 ml (grupo pesquisa) y 224 (grupo de clínica) la resistencia de la vía aérea evaluada por pletismografía fue de 0,71 (pesquisa) y 1,70 (clínica).¹¹ Los niños detectados por pesquisa presentaban flujos espiratorios mayores y me-

nor resistencia de la vía aérea que los diagnosticados por síntomas.

Los costos estimados del screening basados en 70000 nacimientos para el TIR y las pruebas de sudor fueron de US\$ 7.613. Cuando se adicionó al método TIR la realización de un estudio de ADN el valor ascendió a US\$ 9.025.

El valor económico del diagnóstico estándar, basado en el reconocimiento mediante antecedentes familiares o signos/síntomas positivos y 1670 pruebas de sudor realizadas, osciló en US\$ 11.377.⁵

Simpson y col. compararon el costo del screening en neonatos mediante prueba de TIR y el estudio molecular (ADN) con el valor del diagnóstico en etapa sintomática. Concluyeron que como método de diagnóstico neonatal el screening es costoso si se lo compara con el diagnóstico por clínica, pero se asocia a una mejor calidad de vida de los afectados por la patología ya que permite el tratamiento oportuno lo cual trae aparejado mejores resultados clínicos.¹²

CONCLUSION

La fibrosis quística sigue siendo un trastorno que limita la duración de la vida, si bien en países desarrollados de Norteamérica y Europa la sobrevida promedio supera los 35 años en Sudamérica oscila los 20 años. Esta diferencia podría atribuirse al mayor desarrollo económico lo cual permite el diagnóstico precoz y el tratamiento apropiado de la patología.

Los programas de screening neonatal de fibrosis quística se llevan a cabo en distintas partes del mundo, los resultados de los mismos informan una incidencia que se aproxima a la de nuestro país 1:3468 RN.²

Todos los estudios analizados establecen que el screening neonatal permite adelantarse al diagnóstico habitual de la patología (clínica y estudios de laboratorios) y que los beneficios obtenidos en la función pulmonar a largo plazo son levemente superiores a los diagnosticados por clínica.

El valor económico del screening es elevado y solo dos estudios lo compararon con el diagnóstico habitual. Uno de ellos informó que el costo de la pesquisa neonatal es inferior al diagnóstico clínico mientras que el otro refiere un costo mayor, esta discrepancia se debe al método de laboratorio empleado en el screening.

Cabe recalcar que no hay acuerdo sobre la realización universal del screening neonatal de fibrosis quística, ya que el Grupo Cochrane establece que el screening neonatal de fibrosis quística brinda una oportunidad de obtener mejores resultados pulmonares, mientras que el CTFPHC (Canadian Task Force on Preventive Health Care) recomienda no realizar screening

neonatal debido al pobre valor predictivo positivo de TIR y test de sudor.¹³

Por lo que la decisión sobre la realización de la pesquisa neonatal debe ser evaluada en el contexto de cada país.

BIBLIOGRAFIA

1. Boat T. Fibrosis quística. En: Nelson. Tratado de Pediatría. 15° ed. México DF.:Mc Graw-Hill Interamericana Editores SA; 1998: vol 2:1554-1568
2. Segal E, Grenoville M, Macri C y col. Consenso de Fibrosis Quística. Sociedad Argentina de Pediatría [en línea] junio de 1999 [fecha de acceso 22 de abril de 2006]; 97 (37) .URL disponible en: http://www.sap.org.ar/staticfiles/archivos/1999/arch99_3/99_188_224.pdf
3. Sánchez I, Pérez A, Boza M, Lezana V, Vila A, Repetto G, Hodgson I, Ríos G. Consenso nacional de fibrosis quística. Revista chilena de pediatría.[en línea] julio de 2001 [fecha de acceso 23 de abril de 2006]; 72 (24).URL disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0370-41062001000400013&script=sci_arttext
4. Salleras L, Domínguez A, Forés MD. Los métodos de la medicina clínica preventiva (y III).Cribados. Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria [en línea] 1994 [fecha de acceso 22 de abril de 2006]; 102 (9) URL disponible en: <http://www.sepeap.es/Hemeroteca/EDUKINA/Artikulu/VOL102/M102su06.pdf>
5. Mérelle ME, Nagelkerke AF, Lees CM, Dezateux C. Cribaje (screening) de la enfermedad fibroquística en el recién nacido. Biblioteca Cochrane Plus [en línea] 10 de abril de 2001[fecha de acceso 20 de abril de 2006];1 (27). URL disponible en: <http://www.update-software.com/abstractsES/AB001402-ES.htm>
6. Escobar H, Sojo A. Fibrosis quística. Asociación Española de Pediatría. [en línea] 2002 [fecha de acceso 20 de abril de 2006]; 10 (12). URL disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/gastroentero/10.pdf>
7. Santos GP, Domingos MT, Wittig EO, y col. Neonatal cystic fibrosis screening program in the state of Paraná: evaluation 30 months after implementation. Jornal de Pediatría .2005; 81 (3):240-4.
8. Tellería Orriols JJ, Alonso Ramos MJ, Garrote Adrados JA y col. Cribado neonatal de fibrosis quística. Anales españoles de pediatría .2002;57:60– 65
9. Farell PM, Kosorok MR, Rock Mjy col. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group.Pediatrics 2001; 107 (1):1-13.
- 10.Mérelle ME, Schouten JP, Gerritsen J, Dankert-Roelse JE. Influence of neonatal screening and centralized treatment on long-term clinical outcome and survival of CF patients. European respiratory journal 2001; 18:306-315
- 11.D´Alessandro V, Rentería F, Borrajo G, Díez G, Prates S, Segal E. Función pulmonar en niños menores de 2 años con fibrosis quística (FQ) detectados por pesquisa neonatal y por síntomas clínicos (D100). 4to Congreso Argentino de Neumonología Pediátrica - Sociedad Argentina de pediatría [en línea] 2005 [fecha de acceso 20 de abril de 2006]; 85. URL disponible en: http://www.sap.org.ar/staticfiles/actividades/congresos/congre2005/neumo/tl_neumo.pdf
- 12.Simpson N, Anderson R, Sassi F y col. The cost-effectiveness of neonatal screening for cystic fibrosis: an analysis of alternative scenarios using a decision model. Cost effectiveness and resource allocation. 2005 9;3:8.
- 13.Feldman W. Screening for Cystic Fibrosis. Canadian Task Force on Preventive Health Care [en línea] 1994 [fecha de acceso 8 de junio de 2006] URL disponible en: http://www.ctfphc.org/Full_Text/Ch19full.htm