



GOBIERNO
de
CANTABRIA

CONSEJERÍA DE SANIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES

Dirección General de Salud Pública



PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DE LA FIBROSIS QUÍSTICA EN CANTABRIA

Edita: GOBIERNO DE CANTABRIA.
Consejería de Sanidad y Servicios Sociales.
Dirección General de Salud Pública.

Depósito Legal: SA-820/2011

Santander, octubre 2011.

10/720 IMPRENTA REGIONAL DE CANTABRIA

PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DE LA FIBROSIS QUÍSTICA EN CANTABRIA

Coordinador:

Álvaro González de Aledo Linos.

Especialista en Pediatría y en Medicina Preventiva y Salud Pública.
Jefe de Sección de Promoción y Educación para la Salud.
Dirección General de Salud Pública de Cantabria.

Miembros del grupo de trabajo:

Ana Eguiraun Sande.

Técnico Especialista de Análisis del Laboratorio de Biología Molecular.
Responsable del Laboratorio de Metabolopatías de Cantabria.

Lino Álvarez Granda.

Jefe de Servicio de Pediatría del Hospital Cantabria.

Domingo González-Lamuño Leguina.

Miembro del Comité de Ética Asistencial del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y pediatra del Servicio de Pediatría del Hospital Cantabria.

Ana Fontalba Romero.

Técnico Superior de la Unidad de Genética Molecular del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

M^a Jesús Cabero Pérez.

Pediatra del Servicio de Pediatría del Hospital Cantabria.

ÍNDICE

CAPÍTULO	PÁGINA
I. Introducción.....	7
II. Fundamentos del cribado neonatal.....	9
III. Argumentos a favor del cribado neonatal de fibrosis quística.....	9
1) En relación a la mejoría en el pronóstico.....	9
2) En relación con la disminución en la incidencia de nuevos casos.....	11
IV. Metodología del cribado neonatal de fibrosis quística.....	12
V. Peculiaridades del cribado neonatal de fibrosis quística.....	13
1) El consentimiento de otros familiares que no son a los que se dirige el programa de cribado.....	13
2) El problema de la detección de portadores sanos.....	14
3) La incertidumbre del pronóstico de los homocigotos para mutaciones leves o de significado incierto.....	15
4) Estrés familiar.....	15
5) El problema de los falsos negativos.....	16
6) Posibilidad de infección más precoz por <i>Pseudomonas</i>	16
VI. La opinión de los pacientes y sus familias.....	17
VII. Eficiencia del cribado neonatal de fibrosis quística.....	17
VIII. Estrategia de cribado en Cantabria.....	19
1) Primera determinación de TIR (Primer nivel de cribado o TIR 1).....	19
2) Segunda determinación de TIR (Segundo nivel de cribado o TIR 2).....	20
3) Nivel de confirmación del cribado (test del sudor).....	20
4) Estudio genético.....	20
5) Seguimiento clínico, segregación de los pacientes y tratamiento.....	22
6) Evaluación del programa.....	22
IX. Implicaciones del cribado en la práctica asistencial.....	22
a) Implicaciones para el pediatra.....	23
b) Implicaciones para el profesional de enfermería.....	24
X. Sistema de registro y evaluación.....	25
XI. Bibliografía.....	27
Anexo 1. Información para familiares de niños con TIR-1 dudoso o elevado.....	29
Anexo 2. Información para familiares de niños con TIR-1 y TIR-2 positivos.....	30

I. INTRODUCCION.

El desarrollo tecnológico está permitiendo realizar el diagnóstico precoz de cada vez más enfermedades. Además de las clásicas (hipotiroidismo y fenilcetonuria) actualmente es técnicamente posible realizar el cribado de otras enfermedades del metabolismo de los aminoácidos (jarabe de arce, homocistinuria, etc.) o los hidratos de carbono (galactosemia), hemoglobi-nopatías (como la beta-talasemia), enfermedades infecciosas congénitas (como la toxoplasmosis o el SIDA), tumores (como el neuroblastoma), y otras como la hiperplasia suprarrenal congénita o la fibrosis quística ¹¹. Las aso-ciaciones de pacientes con frecuencia reclaman estos cribados a los res-ponsables sanitarios, debiendo valorarse los pros y los contras de cada uno.

La fibrosis quística es la enfermedad hereditaria autosómica recesiva grave más frecuente en las poblaciones de raza blanca. Su prevalencia es en EEUU 1/3.500-4.000 nacimientos, en Australia 1/2.300-3.600 nacimientos, y en Europa occidental 1/2.000-8.000 nacimientos con una prevalencia de portadores de 1 por cada 25 ^{8,31}. Dentro de nuestro país, en Castilla y León la incidencia es de 1/3.000-3.500 niños y la prevalencia de portadores de 1 por cada 28-30 ³, y en Cataluña la incidencia de 1/3.449 nacimientos. Con estos datos se puede extrapolar que *en Cantabria nacen cada año 1-2 niños homocigotos y unos 224 portadores.*

Se trata de una enfermedad de las células epiteliales exocrinas. Los pa-cientes producen un moco espeso y viscoso que obstruye los conductos del órgano donde se localiza (pulmón, páncreas, conductos deferentes...). La formación de estas secreciones anormalmente espesas es el resultado final de un flujo alterado de iones cloruro y sodio.

La tríada de enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia pancreática y elevación de los valores de electrolitos en el sudor está presente en casi todos los enfermos. Se manifiesta clínicamente por íleo meconial en el recién nacido (10-20% de los casos) ¹³, otra sintomatología neonatal o en los 2 pri-meros meses de vida (25% incluyendo el íleo meconial) ¹⁹ y posteriormente por obstrucción bronquial progresiva complicada con sobreinfecciones pul-monares, esteatorrea y retraso del crecimiento. En la edad adulta puede pro-vocar esterilidad masculina por obstrucción de los deferentes. La supervivencia actual de los enfermos es de unos 45 años ¹³, si bien hace medio siglo era sólo de 2 años. El fallecimiento suele deberse a la patología pulmonar.

Pese a que lo más frecuente es que se diagnostique en el transcurso de los primeros meses, puede pasar desapercibida hasta la adolescencia o la juventud. En el 10-15% de los casos el cuadro clínico de íleo meconial conduce al diagnóstico neonatal, y en el 70% la sintomatología debuta en las primeras 6 semanas de vida, efectuándose el diagnóstico en el primer año de vida en el 60% ^{7,10}. En los demás, el diagnóstico se sospecha en la infancia avanzada, a raíz de procesos pulmonares crónicos o diarrea crónica y/o retraso del crecimiento. El diagnóstico se confirma mediante la comprobación de la elevación de los iones cloruro y sodio en el sudor, tras estimulación de la sudoración.

Esta enfermedad se debe a mutaciones del gen regulador de la conductancia transmembrana. Este gen abarca aproximadamente 250 Kb y está formado por 27 exones, que codifican un ARNm de 6,5 Kb, lo cual produce una proteína de 1.480 aminoácidos. Este gen está localizado en el brazo largo del cromosoma 7.

Hasta la fecha se han localizado más de 1.800 mutaciones diferentes, responsables de la amplia manifestación fenotípica de la enfermedad ^{28,30}. La mutación más frecuente (2/3 de los casos) es una delección de tres pares de bases que determina la pérdida de la fenilalanina en la posición 508 de la proteína CFTR (*cystic fibrosis transmembrane regulator*). La frecuencia de esta mutación (denominada “F508del” y previamente “DF508”) varía mucho en los diferentes grupos étnicos y localizaciones geográficas. En los países de Europa occidental representa el 95% de los casos ¹³. La población española presenta una frecuencia para esta mutación del 50-53%, si bien existen diferencias entre las distintas regiones (por ejemplo en el Norte peninsular es del 80% o en Castilla-León del 67% ^{1,2,4}). El clonaje del gen ha permitido una nueva aproximación diagnóstica a la fibrosis quística. Si el lactante es homocigoto para un alelo mutado o heterocigoto compuesto para dos alelos CFTR se establece el diagnóstico de fibrosis quística. Las dificultades empiezan cuando sólo es detectable un alelo CFTR en estas muestras. La prueba del sudor, realizada entre las 5 y las 7 semanas de vida, ayuda a distinguir entre los casos dudosos.

En España el cribado de la fibrosis quística ha sido objeto de discusión entre los centros de cribado neonatal. En 2011, de los 17 Centros españoles había 10 que realizaban el cribado de fibrosis quística: Aragón, Baleares, Castilla-León, Cataluña, Extremadura, La Rioja, Madrid, Murcia y País Vasco, el más veterano desde el año 2000 ¹⁴. Además Galicia lo está realizando como programa piloto y Andalucía lo comenzará en 2011 ³⁰. A nivel nacional se ha constituido una Ponencia de Cribados, con participación de todas las

Comunidades Autónomas y el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, con el objetivo de sentar las bases teóricas que debe reunir un cribado para ser implantado en España y posteriormente aplicar estas bases programáticas a las enfermedades (metabólicas y otras) que se imputan como susceptibles de ser sometidas a un cribado poblacional.

II. FUNDAMENTOS DEL CRIBADO NEONATAL.

Visto que la fibrosis quística no se identifica siempre en la primera infancia, el tema del cribado neonatal se ha planteado desde hace más de 30 años. Los requisitos que debe reunir una patología para que sea susceptible de cribado poblacional son:

1. Ser muy prevalente (para enfermedades metabólicas al menos 1/15.000 recién nacidos) y/o ser una enfermedad grave.
2. Tener una fase preclínica asintomática y disponer de tratamiento eficaz que mejore el pronóstico como consecuencia del diagnóstico en esta fase.
3. Disponer de una técnica de cribado sensible y específica (normalmente un marcador bioquímico).
4. Que el cribado sea bien aceptado por la población.
5. Que el cribado sea asumible económicamente (eficiencia).
6. Que no produzca yatrogenia.

Más adelante se analiza si el cribado de fibrosis quística reúne estos requisitos.

III. ARGUMENTOS A FAVOR DEL CRIBADO NEONATAL DE FIBROSIS QUÍSTICA.

Hay dos argumentos a favor del cribado: que permite reconocer la enfermedad lo suficientemente pronto y así mejorar el pronóstico a largo plazo de la enfermedad, y que se puede aconsejar a los padres acerca de embarazos posteriores, con los siguientes matices:

1) En relación a la mejoría en el pronóstico.

Existen estudios en Europa y Estados Unidos comprobando que el diagnóstico precoz disminuye los ingresos hospitalarios, mejora el estado nutricional y el crecimiento, probablemente también la función pulmonar, puede prevenir la deshidratación y reduce el coste terapéutico ^{3,7,8,20}. Así mismo puede retrasar la colonización por *Pseudomona* si se adoptan algunas precauciones (si no se toman puede adelantarla, como se comentará más adelante). Ello se deriva de un conocimiento más precoz del diagnóstico, que permite un abordaje multidisciplinar antes de que debute la sintomatología.

No obstante, se han criticado estos resultados por la existencia de sesgos, especialmente un sesgo de selección. En efecto, los niños diagnosticados por cribado en una enfermedad de penetrancia tan variable, pueden no ser representativos de todo el espectro clínico posible. De hecho se detectan por cribado más individuos con formas “leves” o “mutaciones leves”, de buen pronóstico y/o que habrían pasado desapercibidas o diagnosticadas más tarde, mientras que los diagnosticados por presentar clínica son los que tienen formas más manifiestas, posiblemente más agresivas que la media y con pronóstico peor. Debido a este sesgo la comparación siempre será favorable artificialmente al cribado y su beneficio sobreestimado ²⁸.

También se han criticado porque el adelanto en el diagnóstico es modesto y sólo en casos excepcionales sería clínicamente significativo en términos de mejoría ⁹. En un estudio de dos grupos de aproximadamente 325.000 neonatos el adelanto fue de sólo 4 meses en promedio, y en Francia con más de 2.700.000 neonatos cribados, de 8 meses (con una edad media de debut de los casos sintomáticos de 10 meses) ^{9,20,23}. En Cantabria, respecto a la edad de detección cuando existe sintomatología disponemos de datos de las consultas de pediatría del Hospital Cantabria: sobre una muestra reducida, el diagnóstico se hizo antes de los 3 meses en el 36%, antes de los 6 meses en el 59% y antes del año en el 72%. Incluye pacientes mayores (adolescentes) y por lo tanto diagnosticados hace muchos años cuando las pautas diagnósticas no eran las de ahora, en que se ha mejorado la pediatría primaria y se ha facilitado el acceso a los test de sudor, lo que probablemente conduce a diagnósticos más precoces que hace una o dos décadas. Por lo tanto cabe la conclusión de que con el cribado se adelantaría el diagnóstico modestamente. Y ello en una enfermedad que, recordémoslo, se prolonga durante 45 años. Por otra parte los estudios publicados que han mostrado una mejoría del estado clínico lo han hecho en el corto plazo (pocos años) pero no en el largo plazo ni en la disminución de la morbi-mortalidad, que es el objetivo último y principal de cualquier cribado ²².

Pero también hay que recordar que no siempre existe sintomatología, y por tanto siempre quedará el riesgo de un diagnóstico mucho más tardío (hasta en la edad escolar o incluso adolescentes) en ausencia de cribado y en ausencia de sintomatología. Pero precisamente en estos “casos leves” o “mutaciones leves” que debutarían tarde es en los que hay que sopesar el efecto perjudicial de cargar a la familia durante unos años adicionales con el peso psicológico de conocer un diagnóstico mortal para el que no existe tratamiento curativo, y más cuando en estas formas tardías no está clara la mejoría (en cuanto a mortalidad) derivada del diagnóstico precoz.

En resumen, aunque la fibrosis quística no tenga un tratamiento curativo, es posible que el tratamiento de mantenimiento y paliativo mejore la calidad de vida de los pacientes detectados en el cribado. La repercusión del cribado en la mortalidad necesitará periodos de seguimiento más largos, **debiendo recordar que el principal objetivo de los cribados es la disminución de la mortalidad y que éste debe ser el indicador principal de los resultados.**

2) En relación con la disminución en la incidencia de nuevos casos.

En cuanto a la segunda cuestión, el programa de cribado puede, en teoría, disminuir la incidencia como consecuencia del consejo genético ³. Sin embargo en este punto es importante valorar los siguientes hechos de Cantabria y las siguientes experiencias de otros países:

- El número de hijos por familia en Cantabria actualmente se sitúa estadísticamente en poco más de uno. Con esta realidad, hay que tener en cuenta si se diagnostica fibrosis quística en un hijo, aunque podremos asesorar a los padres sobre un futuro embarazo, la extrema improbabilidad de que esto ocurra hace que la repercusión práctica de este asesoramiento (tanto desde el punto de vista epidemiológico como de la familia afectada) sea casi nula.

- Como la herencia es autonómica recesiva, la probabilidad de un homocigoto es de 25% en cada embarazo. Suponiendo el caso más favorable de las pocas parejas que quisieran tener dos hijos, hay que rendirse a la evidencia de que si el diagnosticado de fibrosis quística es el segundo el efecto del consejo genético para futuros embarazos es nulo. Sólo sería posible un consejo eficaz para prevenir la recurrencia en la mitad de los casos positivos (los primogénitos homocigotos) lo que significa en uno de cada 8 posibles hijos de esa pareja que quisiera tener una descendencia de dos.

- Cuando se ha diagnosticado el estado de portador en un recién nacido, sólo el 50% de los padres aceptan realizarse ellos mismos el estudio de la mutación ¹³. El otro 50% no es susceptible de ninguna intervención reproductiva.

- En EEUU (con más de 650.000 recién nacidos sometidos a cribado a los que se realizó seguimiento clínico con controles distribuidos al azar) la existencia del programa de cribado no modificó la conducta reproductiva posterior de la pareja. En Massachussets cuando la cita para consejo genético es en distinto día que el test de sudor, sólo acuden el 30% ¹⁵. Por otro lado, el 74% no solicita estudios prenatales en ulteriores embarazos. Y finalmente, el

diagnóstico en un hijo no modifica el tamaño familiar (de las parejas en que se diagnosticó fibrosis quística en el primer hijo, el 70% tuvieron otros hijos) ni la incidencia de interrupciones de embarazo ^{3,5}.

- En Australia o Francia la situación es similar. Aquí se ha detectado una disminución sólo del 5% en el número de nacimientos subsecuentes y del 15% en la prevalencia neonatal de fibrosis quística, atribuibles al cribado (por cambios en las decisiones reproductivas de los padres y por interrupciones voluntarias de embarazo respectivamente) ¹³.

IV. METODOLOGÍA DEL CRIBADO NEONATAL DE FIBROSIS QUÍSTICA.

Inicialmente se estudiaban muestras biológicas de meconio, heces, saliva o uñas. En 1979 se describió el cribado mediante Tripsinógeno Inmunorreactivo (TIR) en sangre, el cual se encuentra elevado en las muestras obtenidas en papel absorbente a los 3 días de vida en los niños que presentan la enfermedad. Esta técnica es la más utilizada actualmente, si bien otras descritas con posterioridad (como la lipasa o la proteína asociada a la pancreatitis –PAP-) es posible que en un futuro la sustituyan o complementen.

Los primeros programas basados en el TIR daban muchos falsos positivos, por lo que se complementó el cribado con una segunda fase. Esta consiste en el estudio genético de la mutación F508del y otras (se aconseja rastrear al menos el 80% de los alelos mutantes en la población diana ³) entre los niños que han dado resultado positivo en la primera fase. Esta estrategia de dos fases es la acordada en el III Encuentro Internacional de Cribado Neonatal, celebrado en Boston en 1996, y la utilizada en la mayoría de los programas actualmente en vigor. Aprovechando la muestra de sangre en papel absorbente usada para el cribado de hipotiroidismo, se realiza el ensayo de TIR. Todo niño con un nivel por encima del nivel de corte establecido (normalmente 60-65 ng/ml, aunque existen diferentes criterios) se selecciona como presunto positivo. En algunos laboratorios a estos niños los reevalúan con una segunda determinación de TIR entre la 3ª y la 5ª semanas de vida, y los que vuelvan a dar positivo se someten a estudio genético. En otros, de la primera determinación positiva de TIR se pasa directamente al estudio genético ^{13,15}. En los distintos laboratorios que hemos consultado el porcentaje de niños remitidos al estudio genético de ADN después de la TIR positiva es aproximadamente el 1%.

Además de realizar estas determinaciones genéticas, el niño pasa a seguimiento clínico donde le realizarán la prueba del sudor, que ayudará de forma importante al diagnóstico definitivo ¹⁵. Aunque algunos programas aceptan el diagnóstico de fibrosis quística sólo con el TIR elevado y dos mu-

taciones, sin test de sudor, esta estrategia no está aceptada por la Cystic Fibrosis Foundation, que exige siempre un test de sudor ²⁸.

V. PECULIARIDADES DEL CRIBADO NEONATAL DE FIBROSIS QUÍSTICA.

Al ser una enfermedad genética con una supervivencia larga, cuyo cribado no permite un tratamiento curativo, la Fibrosis Quística tiene algunas peculiaridades que la diferencian de las otras enfermedades metabólicas sujetas a cribado (fenilcetonuria e hipotiroidismo). Entre otras cosas hay que estar muy seguro de que el balance beneficio:riesgo es favorable, y sopesar con el máximo de evidencia científica los posibles inconvenientes para los niños sometidos al cribado. En este apartado van a revisarse estos posibles inconvenientes.

1) El consentimiento de otros familiares que no son a los que se dirige el programa de cribado.

Si en el cribado se utiliza un diagnóstico genético, tiene las implicaciones bioéticas de todos estos estudios ^{21,22}. Es necesario el consentimiento informado por escrito de los padres del niño, manifestando que conocen las consecuencias para ellos y su familia de un resultado positivo. Además hay que tener en cuenta que los resultados positivos afectarán a otros miembros de la familia en sentido amplio (hermanos de los padres del niño y sus respectivos hijos por lo menos) abocando en ocasiones a diagnósticos de portadores o de enfermos en esta familia en sentido amplio, a raíz de un protocolo de cribado que ellos mismos no han consentido (lo que se conoce como “*cribado en cascada*”) ²². Igualmente los estudios genéticos derivados del cribado pueden revelar atribuciones incorrectas de la paternidad, con todas las implicaciones psicológicas y legales que se derivan de ellas ¹⁵. Todos estos detalles deben recogerse en el documento de consentimiento informado.

En muchos programas este consentimiento se recoge en el reverso del papel de filtro donde se impregna la muestra, aunque quedan dudas de que en ese espacio se puedan incluir todas las informaciones y recogida de firmas (incluyendo las de desistimiento) que exige nuestra legislación. En el modelo del País Vasco el reverso del papel de filtro dice escuetamente: “Después de haber sido informado, la persona abajo firmante, madre o padre del niño, autoriza a los Facultativos responsables del cribado neonatal a realizar, si fuese necesario, un estudio genético” ²⁸. Además existe otra hoja de consentimiento más extensa (un folio) en la que no se dice nada de las dudas sobre los beneficios en cuanto a mortalidad en los homocigotos, de las dudas en cuanto a la mejoría del pronóstico en las mutaciones leves, ni de las implicaciones de la de-

tección de portadores, la necesidad de un cribado posterior “en cascada” a otros familiares ni la detección de paternidades incorrectas.

En este punto la estrategia de cribado es la que define el tipo de consentimiento. Si se utiliza la estrategia TIR + DNA en la primera muestra, hay que recoger el consentimiento informado de todos los recién nacidos (serían más de 5.600 al año en Cantabria) con las consiguientes dificultades prácticas en las maternidades. Si se opta por la estrategia TIR1 + TIR2 + DNA sólo habría que solicitárselo al 1% que dieran positivo en el 2º TIR (en Cantabria unos 50 al año) al obtener la nueva muestra de sangre para DNA. Si se utiliza la estrategia TIR 1 + TIR2 + test de sudor que es la elegida en Cantabria, no entra en cuestión ningún estudio genético en el cribado y por lo tanto no es necesario el consentimiento informado por escrito y firmado.

2) El problema de la detección de portadores sanos.

Los portadores sanos de mutaciones de fibrosis quística tienen una probabilidad de dar un resultado falso positivo en el cribado entre dos y tres veces mayor que la población general ^{22,24,31}. Los portadores de una sola mutación presentan niveles significativamente superiores de TIR, aunque la mayoría dentro de los valores de normalidad. Se estima que el cribado genético rutinario tras el TIR detectaría al 1,5% de los heterocigotos, lo que supondría en Cantabria 3 ó 4 cada año entre la cohorte de recién nacidos, más todos los derivados del cribado familiar “en cascada” ²⁸. En Euskadi con ese protocolo se están detectando 11 portadores por cada enfermo ²⁹. No está claro si sería ético informar de este estado de portador en un niño detectado mediante el cribado. De hecho no está claro ni siquiera si es ético detectarlo, y algunas nuevas estrategias están estudiando técnicas de cribado que dejen a los portadores en la sombra, por ejemplo usando la proteína asociada a la pancreatitis –PAP- para reducir las peticiones de estudio de DNA ^{20,27}. La detección del estado de portador en un recién nacido que aún no puede dar su consentimiento para conocerlo, puede ser una violación del principio ético del derecho a “no conocer” ²⁵.

En el screening familiar, cuando haya que hacer un estudio genético para detectar portadores en la edad pediátrica (hermanos o primos asintomáticos del caso índice) el consenso europeo recomienda esperar hasta que el niño tenga la suficiente madurez para dar su propio consentimiento a la prueba genética, lo que debería ser tenido en cuenta y no hacerlo sólo porque los padres lo deseen ²³.

3) La incertidumbre del pronóstico de los homocigotos para mutaciones leves o de significado incierto.

El cribado genético de la fibrosis quística no detecta sólo las formas clásicas asociadas a toda la sintomatología clínica que conocemos. También detecta formas paucisintomáticas o de comienzo tardío cuyo pronóstico es incierto, y no siempre nefasto como en las formas clásicas. Se plantea una duda similar a la especificada en el apartado anterior al tener que informar de los estados homocigotos de las mutaciones asociadas a baja patogenicidad llamadas “**mutaciones leves**” (formas clínicas de comienzo tardío y escasas repercusiones clínicas, hasta ahora más de 15 mutaciones descritas), las de **significado incierto**, o las que se sabe **no asociadas a consecuencias clínicas** (hasta ahora otras 13 mutaciones descritas) ²³ si éstas se han incluido en el panel de cribado genético. Estas mutaciones pueden manifestarse sólo por enfermedad pulmonar mínima, insuficiencia pancreática leve, sólo problemas de fertilidad, o incluso no debutar clínicamente nunca ²³. Sin embargo su conocimiento puede asociarse a estrés reproductivo (problemas para encontrar pareja) y problemas para contratar seguros de vida o acceder a algunos trabajos ^{15,20}. En estas mutaciones es técnicamente imposible informar a los padres si su hijo desarrollará o no síntomas de fibrosis quística, imposible saber si el cribado ha beneficiado al paciente, y sin embargo es muy posible generar un problema yatrogénico por esa ambigüedad insalvable hoy en día ^{20,23}.

Además en ningún caso el tipo de mutación (genotipo) puede usarse para inferir o sugerir a la familia un pronóstico. Hasta ahora las conclusiones que se han sacado intentando relacionar un determinado genotipo con la gravedad de las manifestaciones clínicas lo han sido a nivel estadístico (agrupando las posibles mutaciones en 5 categorías similares con el objetivo de sumar el suficiente número de pacientes en cada categoría) pero sin utilidad para la práctica clínica ante un caso individual ²³. Algunas mutaciones claramente causantes de fibrosis quística en sentido clásico pueden no tener ninguna repercusión en los primeros años de vida y también ellas, debutar clínicamente tarde ²⁴.

En resumen, la “fibrosis quística” detectada por cribado neonatal no es sólo la enfermedad clásica mortal por necesidad, y su espectro ahora incluye formas clínicas no letales (pulmonares o pancreáticas leves, azoospermia, pancreatitis, afectación hepática, etc.) de comienzo en la edad adulta, cuyo pronóstico no siempre se sabe si se modifica por el cribado, y con importantes implicaciones éticas a la hora de informar a la familia de un recién nacido.

4) Estrés familiar.

Respecto al estrés familiar, el que acompaña a los **falsos positivos** (niños sospechosos en los que finalmente se descarta la enfermedad, que representan el 90% de los que tienen el TIR elevado ³) se ha comprobado que

es de poca importancia, pues en un corto plazo se sale de la duda diagnóstica cuando se analizan los electrolitos en sudor^{6,7}. Los falsos positivos con TIR suelen darse en niños con sufrimiento fetal manifestado por un test de APGAR bajo, en la raza negra, en las trisomías 13 y 18, las infecciones congénitas, la atresia intestinal, la diabetes insípida nefrogénica, el distress respiratorio, la hipoglucemia, algunas alteraciones hepáticas y malformaciones, y en las muestras recogidas muy precozmente^{15,25,26}.

Pero también hay que considerar que en los **positivos verdaderos que clínicamente debutarían tarde** (lo que es impredecible en el momento del cribado) se carga a la familia durante unos años adicionales con el peso psicológico de saber que tienen un hijo con una enfermedad mortal (esperanza de vida de 45 años) para la que no existe tratamiento curativo. Y lo mismo cabe decir de los homocigotos para mutaciones leves descritos en el punto anterior.

También se ha descrito estrés familiar **tras los diagnósticos de portadores**, tanto si el portador es el recién nacido como alguno de sus padres u otros familiares¹⁵. A pesar de una información adecuada, lo que retienen los padres a largo plazo es en un porcentaje alto de los casos inexacto y sesgado, les deja ansiedad acerca de la salud de su hijo, y puede acentuar disfunciones en la dinámica familiar al plantarse el cribado extendido o en cascada²⁵.

5) El problema de los falsos negativos.

Respecto a los falsos negativos, que pueden representar el 1-5% de los enfermos^{20,23,31}, se trata de niños afectos a los que el cribado no detecta. En los programas de cribado poblacionales, no de investigación, los falsos negativos no se reconocen pues no se aplica la técnica de confirmación, lógicamente, a toda la población diana. Así pues, no se conoce la existencia de un falso negativo hasta que debuta clínicamente. El problema es que pueden dar una falsa sensación de seguridad en el personal sanitario y la familia, y retrasar la consulta o las pruebas diagnósticas en presencia de sintomatología¹⁵. No obstante, es un problema común a todos los cribados al que debe hacerse frente con la adecuada información del personal sanitario y de la población.

6) Posibilidad de infección más precoz por Pseudomonas.

La infección por Pseudomona Aeruginosa es la causa de la lesión pulmonar irreversible que acaba produciendo la muerte a los pacientes. Alrededor del 20% ya tienen cultivo positivo a Pseudomona al año de vida²⁸.

Algunos trabajos en EEUU y en Italia han encontrado una infección más precoz por *Pseudomonas* u otros gérmenes en los diagnosticados en el cribado, con peores estándares radiológicos en la radiografía de tórax a los 10 años, debido a la adquisición del germen en las consultas especializadas (a las que acuden más precozmente) a partir del personal sanitario u otros pacientes ^{15-19,25}. Es muy probable que este riesgo no sea generalizable, y que además se pueda contrarrestar con la adecuada separación de los pacientes y las medidas de control de la infección en las consultas y otros ámbitos. Pero también hay que tener en cuenta que situaciones incontrolables (como obras en el hospital, citaciones o anulaciones de consultas y recitaciones o ingresos imprevistos, etc.) pueden hacer que la separación de los pacientes no sea efectiva al 100% y por lo tanto este riesgo de adquisición más precoz de *Pseudomona* persista.

VI. LA OPINION DE LOS PACIENTES Y SUS FAMILIAS.

Teniendo en cuenta los argumentos a favor y en contra, es importante señalar que las asociaciones de enfermos son en general partidarias del cribado ^{6,7}. Por ejemplo en un estudio realizado en Holanda, el 98% de los padres de los enfermos se mostraban partidarios del cribado ⁷. No obstante, hay que tener en cuenta que en este estudio se comparaba el estrés de los padres de niños diagnosticados mediante cribado con el de los niños diagnosticados por presentar sintomatología clínica, y se cuantificaba el nivel de estrés en los meses previos al diagnóstico. Aunque el tamaño muestral fue pequeño (45 padres) el estrés en el segundo caso lógicamente era mayor, por las consultas a especialistas hasta establecer el diagnóstico en su hijo sintomático. Pero no se comparaba con el que causaría un diagnóstico precoz de un niño que fuera a ser asintomático durante varios años, por ser un estudio irrealizable. La “duda razonable” en este caso persistirá siempre, y habrá que hacer un juicio de valor contrarrestándola con los posibles beneficios de adelantar unos meses el diagnóstico en los casos sintomáticos.

Además hay que tener en cuenta que las opiniones de los pacientes y familiares, aunque sin duda reflejan la problemática y las necesidades percibidas, no siempre son objetivas y/o basadas en los conocimientos científicos. Recientemente se ha demostrado que la mayoría de los sitios de Internet que informan sobre la fibrosis quística en EEUU no cumplen las normas de la Asociación Médica Americana para los sitios Web, por lo que la objetividad de sus contenidos no puede acreditarse totalmente ¹².

VII. EFICIENCIA DEL CRIBADO NEONATAL DE FIBROSIS QUÍSTICA.

Un estudio reciente ha estudiado la eficiencia del cribado mediante diversas estrategias en una población hipotética de Holanda y desde la pers-

pectiva social ¹³. El coste por año de vida ganado es de 24.800 € (y por lo tanto el cribado es eficiente) sólo con la estrategia de dos determinaciones de TIR sin determinación ulterior de DNA, es decir, considerando positivo el cribado con un segundo estudio de TIR por encima del valor de corte y remitiendo estos niños directamente al test del sudor ¹³. Las estrategias que añaden DNA y estudio de mutaciones no resultaron eficientes, con un coste incremental de entre 130.700 y 2.154.300 € por año de vida ganado. No se calculó el coste por año de vida ganado ajustado por calidad (que sería el mejor indicador de eficiencia) al no disponerse de estudios de calidad de vida en pacientes con fibrosis quística identificados por cribado en comparación con los detectados por presentar manifestaciones clínicas.

Además pequeñas variaciones en el límite de positividad de la primera TIR pueden desplazar la relación coste:efectividad a valores contrarios a los expuestos (pasar de ser eficiente el cribado a no serlo) ¹³. Por ejemplo la estrategia TIR 1 +TIR 2 pasa de costar 24.800 €/AVG si el umbral de corte es el percentil 99 a 40.000 €/AVG si el umbral es el percentil 95 (más positivos en la primera TIR, más falsos positivos, más heterocigotos detectados, más familiares estudiados, etc.²⁰). En Francia la estrategia fue inversa: en lugar de preestablecer un valor de TIR optaron por elegir aquél valor que generase un porcentaje de positivos en la 1ª muestra del 0,5%, valor que después de sucesivos pilotajes se fijó en 65 ng/ml ²⁰ (recordemos que en la mayoría de los programas de cribado los positivos en la 1ª TIR son el 1%). Ello les permitió la máxima eficiencia en su sistema.

El estudio citado presentó además problemas metodológicos importantes, como no considerar en la relación coste:efectividad los cambios en las decisiones reproductivas, para evitar dilemas éticos. Por ejemplo, una interrupción voluntaria del embarazo de un feto afecto puede considerarse que no tiene costes de salud, o por el contrario computarse como la pérdida de 45 años de vida (los que hubiera vivido ese niño de llevar el embarazo a término y alcanzar el promedio actual de supervivencia de los enfermos) ¹³. Sólo esta importante decisión metodológica cambiaría las conclusiones del estudio.

Por otra parte, en los “ahorros” suelen incluirse los gastos conocidos de la enfermedad diagnosticada clínicamente. Es muy probable que los diagnosticados por cribado incluyan una proporción mayor de formas clínicas paucisintomáticas o de debut muy tardío, cuyos costes sean menores ¹⁹. Si esto fuera así, lo que sólo se sabrá al hacer estudios prospectivos de las cohortes diagnosticadas por el cribado, la eficiencia podría ser menor. Además cada vez se van describiendo tratamientos nuevos y muy caros (como la Dornasa Alfa recombinante humana) cuya prescripción se va ampliando a las formas clínicas cada vez menos agresivas, lo que sin duda encarecerá el tratamiento de los diagnosticados por cribado en los años inmediatos y mo-

dificará los estudios de eficiencia ^{19,25}. Finalmente, la composición étnica de la población de un país puede influir en la eficiencia de los resultados al ser tanto la incidencia, como la severidad de la enfermedad, como el porcentaje de las diferentes mutaciones, diferentes en las distintas razas (menor incidencia pero mayor gravedad en razas no blancas) ¹⁹.

Toda relación coste:efectividad o coste:utilidad debe compararse con dos patrones: con un umbral y con otras intervenciones. Respecto al umbral, la OMS lo establece en el PIB per cápita del país, y con todos los matices detallados en los párrafos anteriores, el coste de la estrategia TIR 1 +TIR 2 + test de sudor –sin test genéticos- se encuentra por debajo del umbral de España y por lo tanto sería eficiente. Pero todas las demás estrategias no lo serían. Y respecto a la comparación con otras intervenciones, tendríamos que hacerlo con otras estrategias preventivas que son igual o más coste:efectivas y que aún no se están aplicando, y definir la prioridad para nuestro sistema sanitario de cada una de ellas.

VIII. ESTRATEGIA DE CRIBADO EN CANTABRIA.

Teniendo en cuenta los problemas asociados al cribado genético masivo, en Cantabria se ha optado por un cribado que prescinde de dicho estudio genético y se basa en dos niveles de detección del TIR seguidos de test de sudor en los positivos (Figura 1). El estudio genético queda como un complemento de diagnóstico individual y familiar en el ámbito de las decisiones clínicas sobre los pacientes ya diagnosticados (con test de sudor positivo) como se está haciendo ya en la práctica asistencial con los casos sintomáticos. Esta estrategia permite realizar el mínimo de estudios genéticos, elimina la detección de portadores y presenta la máxima eficiencia publicada, y es la misma que se va a aplicar en Andalucía desde este año ³⁰.

La estructura del programa es la siguiente:

- 1) Primera determinación de TIR (primer nivel del cribado o TIR 1):** la muestra de sangre se tomará del talón del recién nacido según la misma técnica de recogida de sangre capilar para hipotiroidismo, en el hospital de nacimiento. La determinación analítica se hará en el Departamento de Biología Molecular de la Universidad de Cantabria. El umbral de positividad se situará en 65 ng/ml. Se espera un porcentaje de positividad del 1% (50-60 niños/año). Se informará a los padres de los positivos por parte del Centro Metabólico y se les indicará la necesidad de recoger una segunda muestra entre los 24 y 28 días de edad. El contenido mínimo de la información a aportar en esta situación se recoge en el Anexo 1.

2) Segunda determinación de TIR (segundo nivel del cribado o TIR 2):

la toma de sangre de talón se hará en su Centro de Salud al mes de edad. El umbral de positividad se situará en 40 ng/ml debido a que el niño es más mayor y a que ocurre una disminución fisiológica del TIR con la edad (esta disminución es más acusada en los falsos positivos que en los niños con fibrosis quística, lo que contribuye al mayor valor predictivo de la segunda muestra)³⁰. Se espera un porcentaje de positividad de 20 % (10 niños/año). Se informará a los padres de las implicaciones de esta positividad por parte del Centro Metabólico y se les remitirá, con cita ya concretada, al Servicio de Pediatría del Hospital Cantabria para su diagnóstico clínico. El contenido mínimo de la información a aportar en esta situación se recoge en el Anexo 2.

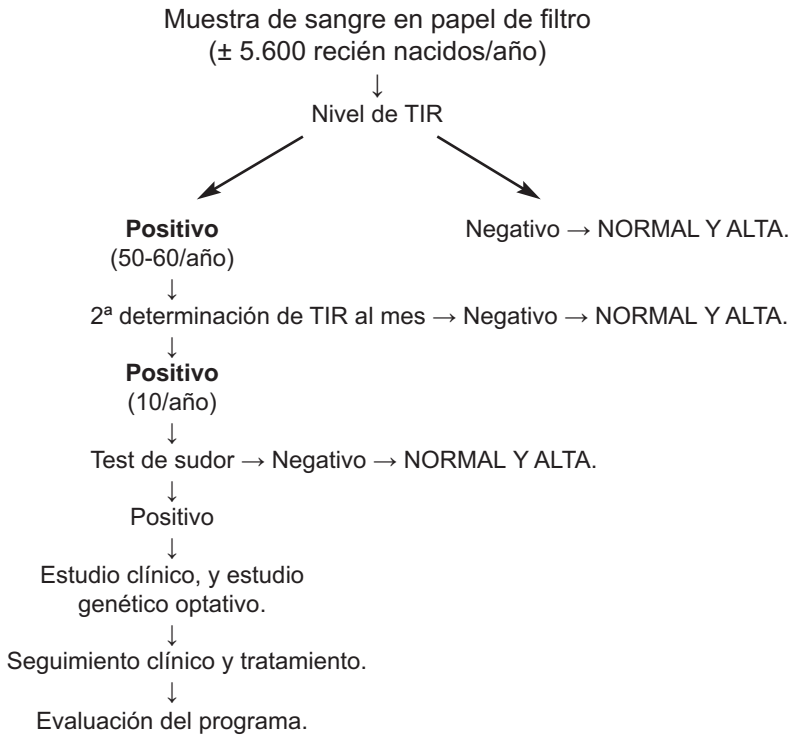
3) Nivel de confirmación del cribado (test del sudor):

el test del sudor será el procedimiento estándar de confirmación diagnóstica. Se realizará en el Servicio de Pediatría del Hospital Cantabria, junto con las demás pruebas que los especialistas consideren necesarias dentro de su ámbito clínico. Entre ellas, si se considera indicado se solicitará el estudio genético.

4) Estudio genético:

su solicitud será mediando un consentimiento informado por escrito que reúna todos los requisitos que establece el Comité de Ética Asistencial del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla para este tipo de estudios, y ya fuera del programa de cribado poblacional. Se hará en la Unidad de Genética Molecular del citado Hospital. En Cantabria se estima que la prevalencia de la mutación F508del es más alta que la media española, y concretamente alrededor del 80%, similar a la de Asturias y otras regiones del Norte peninsular. No obstante, esta estimación se derivó de un estudio reducido (aproximadamente 300 determinaciones) y se han identificado otras mutaciones -la G542X, la 2183AA>G o la I507del- con una prevalencia mucho menor. La unidad de Genética Molecular utilizará inicialmente en el ensayo del gen CFTR el panel de 36 mutaciones y las variantes Tn, que se estima que representan aproximadamente el 80% de los casos en nuestra Comunidad. Y en un futuro el que en cada momento se adapte mejor a la prevalencia de las diferentes mutaciones que se vayan encontrando en Cantabria.

Figura 1
Estructura del cribado en Cantabria



5) Seguimiento clínico, segregación de los pacientes y tratamiento: el Servicio de Pediatría del Hospital Cantabria hará el seguimiento clínico de los pacientes que se detecten mediante el cribado y su tratamiento. Para asegurar las ventajas del diagnóstico precoz y evitar sus inconvenientes, las consultas de estos niños se realizarán en un espacio físico independiente, o con un horario claramente diferenciado, del resto de los pacientes asistidos de forma habitual en las consultas y específicamente separados de los pacientes de fibrosis quística más mayores que ya han adquirido la pseudomona, el estafilococo u otros gérmenes resistentes (“segregación de los pacientes”). Deben aplicarse medidas higiénico-sanitarias estrictas para evitar la adquisición de los microorganismos característicos de la enfermedad y la infección cruzada, y concretamente mantenerlos separados más de un metro y educarles para contener sus secreciones ³⁰. Se recomienda organizar toda la asistencia evitando el contacto estrecho y reduciendo el tiempo de espera para sus consultas. Los pacientes colonizados o infectados por *Pseudomona aeruginosa* multiresistente, *Staphylococcus aureus* metilicina resistente y/o *Burkholderia cepacia*, u otros similares, deben separarse de los recién diagnosticados, habiéndose comunicado las ventajas de la citación estratificada en consultas y/o en días diferentes. También deben separarse en otros ambientes de relación social, como en la escuela o en las propias asociaciones de afectados ³⁰.

Se indicará un calendario vacunal específico que incluya la antigripal, antineumocócica, antivariola a edad precoz, y la profilaxis pasiva contra el virus respiratorio sincitial.

6) Evaluación del programa: la realizará la Sección de Promoción y Educación para la Salud de la Dirección General de Salud Pública con carácter anual, obteniendo los indicadores de proceso y resultados citados en el apartado X y elaborando una memoria.

IX. IMPLICACIONES DEL CRIBADO EN LA PRÁCTICA ASISTENCIAL EN ATENCIÓN PRIMARIA.

La implantación de este programa de cribado supondrá que los niños lleguen a su primera visita al Centro de Salud con la primera muestra de TIR extraída, y que en pocos días se sepa si tienen o no la enfermedad. Esto debe cambiar la forma de abordar algunos diagnósticos diferenciales, fundamentalmente los procesos respiratorios de repetición y la malabsorción o diarrea crónica, el retraso de crecimiento, y dentro de algunos años la infertilidad y otras manifestaciones de la fibrosis quística en la adolescencia y edad adulta joven.

a) Implicaciones para el pediatra de Atención Primaria:

El pediatra se podrá encontrar las siguientes situaciones:

- 1. Niño con clínica sospechosa y cribado neonatal normal (TIR normal en la primera o segunda muestra y por lo tanto no llegó a hacerse test del sudor ni estudio genético).** Aunque puede ser un falso negativo del cribado, esto solo ocurre en el 1-5% de los sometidos al cribado y por lo tanto la probabilidad de fibrosis quística es pequeña ^{20,23,31}. Deben descartarse otras etiologías y sólo después de descartar otras, replantearse el diagnóstico de fibrosis quística y solicitar un test de sudor. Esto debe conducir a reducir enormemente el número de test de sudor solicitados.
- 2. Niño con clínica sospechosa cuyo cribado con TIR fue patológico, el test de sudor fue normal, y NO se hizo estudio genético.** Aunque en teoría se ha descartado la forma homocigota de fibrosis quística, podría tratarse de un falso negativo del test de sudor, de una forma heterocigota (portador sano) o de una forma clínica leve o de significado incierto. Los falsos negativos del test de sudor son poco frecuentes (1% de los pacientes) y pueden deberse a **poca muestra de sudor, edema, hipoproteinemia, deshidratación, desequilibrio hidroelectrolítico, tratamiento con diuréticos, o en las muestras recogidas en lactantes muy pequeños (en general, antes del mes de edad)** ³⁰. Es lógico repetir el test de sudor y plantearse el estudio genético, con las limitaciones y consideraciones referidas en apartados anteriores. Si el test del sudor es patológico dará el diagnóstico y pasará a control en el Servicio de Pediatría del Hospital Cantabria. Si el test del sudor sigue siendo normal, la clave la dará el estudio genético: si es positivo dará el diagnóstico, y si es negativo se está en la misma situación que el punto siguiente.
- 3. Niño con clínica sospechosa cuyo cribado con TIR fue patológico, el test de sudor fue normal, y SI se hizo estudio genético que fue normal.** Este niño ha agotado las posibilidades diagnósticas y en principio no tiene una fibrosis quística. Puede tratarse de un falso positivo del TIR (representan el 90% de los que tienen el TIR elevado ³) que como ya se dijo puede ocurrir en el sufrimiento fetal, en la raza negra, las trisomías 13 y 18, las infecciones congénitas, la atresia intestinal, la diabetes insípida nefrogénica, el distress respiratorio, la hipoglucemia, algunas alteraciones hepáticas y malformaciones, y en las muestras tomadas muy precozmente ^{15,25,26}. Si la sospecha diagnóstica es altísima podría repetirse el test de sudor, pues puede tener una mutación genética desconocida o no incluida en el panel de diagnóstico de mutaciones utilizado en el programa, que nunca cubre el 100% de las posibles mutaciones ³⁰.

4. **Niño con clínica sospechosa cuyo cribado con TIR fue patológico, el test de sudor fue normal, y SI se hizo estudio genético que fue anormal.** Se trata de un enfermo (homocigoto, mutación leve o heterocigoto según los hallazgos genéticos) que debería estar ya controlado en el Servicio de Pediatría del Hospital Cantabria. Si no lo está hay que remitirle.
5. **Niño con clínica sospechosa cuyo cribado con TIR fue patológico, el test de sudor fue positivo, siendo indiferente si se hizo o no estudio genético.** Se trata de un enfermo que debería estar ya controlado en el Servicio de Pediatría del Hospital Cantabria. Si no lo está hay que remitirle.

b) Implicaciones para el profesional de enfermería de Atención Primaria:

1. **Extracción de la muestra de sangre del talón para determinación del TIR.** Normalmente se realizará en el hospital de nacimiento, pero en el Centro de Salud se recibirán de vez en cuando peticiones del Centro Metabólico para repetir la primera extracción de sangre del talón en niños con problemas técnicos en la realización de la determinación, muestras extraviadas, etc., así como niños procedentes de partos domiciliarios o de Comunidades donde no se realiza el cribado, etc., así como para hacer la segunda extracción de TIR en los que han dado patológico en la primera. Deberá realizar la extracción del talón y asegurarse de su llegada al Centro metabólico, y en los casos de TIR 1 dudoso o patológico informar a los padres de las implicaciones. El contenido mínimo de la información que debe aportar a los padres en esta última situación (niños positivos o dudosos en el primer TIR) se recoge en el Anexo 1.
2. **Documento de Salud Infantil.** En las consultas programadas del niño sano deberá comprobar y anotar en el Documento de Salud Infantil el resultado de este nuevo cribado en todos los recién nacidos de su consulta nacidos a partir de 2012.
3. **Calendario vacunal.** Vigilará la aplicación de vacunas específicas antes citadas.
4. **Segregación de los pacientes.** En todas las visitas del paciente al Centro de Salud velará porque se cumplan las medidas de segregación de los pacientes citadas en el apartado VIII, párrafo 5).

X. SISTEMA DE REGISTRO Y EVALUACIÓN.

La Consejería de Sanidad y Servicios Sociales establecerá un sistema informático de registro y evaluación del programa, que permita la obtención de los siguientes indicadores de proceso y de resultados:

→ **Población diana**: todos los niños y niñas que nazcan en hospitales públicos y privados de Cantabria.

→ **Tasa de cobertura**: porcentaje de la población diana a la que se ha ofrecido participar en el programa. Objetivo: $\geq 95\%$.

→ **Tasa de participación en el primer nivel del cribado**: porcentaje de niños que se realizan el TIR 1 respecto a los que se les ofrece. Objetivo $\geq 95\%$.

→ **Tasa de participación en el segundo nivel del cribado**: porcentaje de niños que se realizan el TIR 2 respecto a los que dieron patológico en el primero. Objetivo $\geq 95\%$.

→ **Tasa de participantes con test válido en cada nivel de cribado**: porcentaje de niños participantes en los que el TIR 1 o el TIR 2 son válidos (la muestra está bien recogida y se obtiene un resultado válido) respecto a los participantes en cada nivel. Objetivo $\geq 97\%$.

→ **Tasa de test positivos en el primer nivel del cribado**: porcentaje de niños con TIR 1 patológico respecto al total de niños con test válido en el primer nivel. Objetivo: $\leq 1\%$.

→ **Tasa de test positivos en el segundo nivel del cribado**: porcentaje de niños con TIR 2 patológico respecto al total de niños con test válido en el 2º nivel. Objetivo: $\leq 20\%$.

→ **Tiempo de demora entre la realización del TIR 1 y la notificación de su resultado**: mediana de tiempo entre la obtención de la muestra para el TIR 1 y la notificación del resultado. Objetivo: ≤ 8 días.

→ **Tasa de participantes con tiempo de demora adecuado entre el TIR 1 y la notificación del resultado**: porcentaje de niños con tiempo de demora ≤ 8 días entre la obtención de la muestra para el TIR 1 y la notificación del resultado. Objetivo: $\geq 95\%$.

→ **Tiempo de demora entre la realización del TIR 2 y la notificación de su resultado**: mediana de tiempo entre la obtención de la muestra para el TIR 2 y la notificación del resultado. Objetivo: ≤ 8 días.

→ **Tasa de participantes con tiempo de demora adecuado entre el TIR 2 y la notificación del resultado:** porcentaje de niños con tiempo de demora ≤ 8 días entre la obtención de la muestra para el TIR 2 y la notificación del resultado. Objetivo: ≥ 95 %.

→ **Tasa de participación en la fase de confirmación diagnóstica:** porcentaje de niños con TIR 2 patológico que acuden a las consultas de pediatría para confirmar o descartar el diagnóstico. Objetivo: ≥ 95 %.

→ **Tiempo de demora entre el segundo nivel de cribado y la confirmación diagnóstica:** mediana del tiempo de demora entre el TIR 2 patológico y la realización del test de sudor. Objetivo ≤ 15 días.

→ **Tasa de participantes con tiempo de demora adecuado entre el cribado y el diagnóstico:** porcentaje de niños con tiempo de demora ≤ 15 días entre el TIR 2 patológico y el test del sudor, respecto a todos a los que se realiza el test del sudor. Objetivo: ≥ 95 %.

→ **Tasa de detección de fibrosis quística:** $(n^{\circ}$ de niños con test de sudor patológico/ participantes con test válido) $\times 10.000$. Objetivo: $\geq 2,8/10.000$.

→ **Valor predictivo positivo:** $(n^{\circ}$ de participantes con TIR 2 patológico que finalmente tienen test de sudor patológico / todos los participantes con TIR 2 patológico) $\times 100$. Objetivo: ≥ 10 %.

→ **Tiempo de demora entre el diagnóstico fibrosis quística y la primera intervención terapéutica:** mediana del tiempo de demora entre el test de sudor patológico y la primera intervención terapéutica siguiente. Objetivo ≤ 15 días.

→ **Tasa de niños diagnosticados de fibrosis quística con tiempo de demora adecuado entre el diagnóstico y la primera intervención terapéutica:** (diagnosticados de fibrosis quística con tiempo de demora ≤ 15 días / total diagnosticados) $\times 100$. Objetivo: ≥ 95 %.

→ **Estudios de coste:beneficio, coste:efectividad y coste:utilidad:** se plantearán a medio plazo para objetivar los resultados de esta inversión en salud, y eventualmente comparar distintos test de cribado, distintas formas de citación y seguimiento, etc.

→ **Tasa de incidencia y de mortalidad específica por fibrosis quística:** su disminución no se apreciará hasta que el cribado lleve unos años implantado. No obstante la Dirección General de Salud Pública apoyará y promoverá en la medida de sus posibilidades la realización de estudios de cohortes basados en el individuo (comparación de la mortalidad específica en personas cribadas y no cribadas) para comprobar la efectividad del programa antes de que se manifieste la disminución de la mortalidad y la incidencia en nuestra población.

XI. BIBLIOGRAFIA.

1. Tellería JJ, Alonso MJ, Garrote JA, Fernández I y Blanco A. Cribado neonatal de fibrosis quística. *An Esp Pediatr* 2002, 57:60-5
2. Coto E, Bousoño C, Menendez MJ, Cue R, Toral JF, Benavides A et al. Cystic fibrosis in Asturias: an elevated frequency of the deltaF508 mutation. *Med Clin* 1994, 103:681-3
3. Tellería JJ, Alonso MJ, y Blanco A. Cribado neonatal de la fibrosis quística. *An Pediatr Contin* 2005, 3:168-72
4. Casal T, Ramos MD, Giménez D, Larriba S, Nunes V, Estivill X. High heterogeneity for cystic fibrosis in Spanish families: 75 mutations account for 90% of chromosomes. *Hum Genet* 1997, 10:365-70
5. Mischler EH, Wilfond BS, Fost N, Laxova A, Reiser C, Sauer CM et al. Cystic fibrosis newborn screening: impact on reproductive behavior and implications for genetic counseling. *Pediatrics* 1998, 102:44-52
6. Baroni MA, Anderson YE, Mischler E. Cystic fibrosis newborn screening: impact of early screening results on parenting stress. *Pediatr Nurs* 1997, 23:143-51
7. Mérelle ME, Huisman J, Alderden A, Taat F, Bezemer D, Griffioen W, et al. Early versus late diagnosis: psychological impact on parents of children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2003,111:346-50
8. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. *Pediatrics* 2001,107:1-13
9. Wald J and Morris JK. Neonatal screening for cystic fibrosis. No evidence yet of any benefit. *BMJ* 1998,316:404-5
10. Pollit R. Early diagnosis is important to parents even if it makes little difference to outcome (Letter). *BMJ*1998,317:411
11. Sanjurjo P. Cribado neonatal: ¿Debe ampliarse el número de enfermedades a detectar?. *An Esp Pediatr* 1999,50:539-41
12. Anselmo MA, Lash KM, Stieb ES, y Haver KE. Cystic fibrosis on the Internet: a survey of site adherence to AMA guidelines. *Pediatrics* 2004,114:100-3
13. Van den Akker ME, Dankert HM, Verkerk PH and Dankert JE. Cost-effectiveness of 4 neonatal screening strategies for Cystic Fibrosis. *Pediatrics* 2006;118:896-905
14. Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología, Ministerio de Sanidad y Consumo. Informe sobre la situación de los programas de cribado neonatal en España, propuestas de actuación. Documento interno, octubre 2006.
15. Comeau MA, 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: e495-e518.
16. Farrell PM, Li Z, Kosorok MR, Laxova A, Green CG, Collins J et al. Bronchopulmonary Disease in Children with Cystic Fibrosis after Early or Delayed Diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1100-08.
17. Farrell PM, Shen G, Splaingard M, Colby CE, Laxova A, Kosorok MR et al. Acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in Children With Cystic Fibrosis. *Pediatrics* 1997; 100: p e2.
18. Baussano I, Tardivo I, Bellezza-Fontana R, Forneris MP, Lezo A, Anfossi L et al. Neonatal screening for cystic fibrosis does not affect time to first infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatrics* 2006;118:888-95.

19. Sims EJ, Mugford M, Clark A, et al. Economic implications of newborn screening for cystic fibrosis: a cost of illness retrospective cohort study. *The Lancet* 2007;369:1187-95
20. Munk A, Dhondt JL, Sahler C and Roussey M. Implementation of the French nationwide cystic fibrosis newborn screening program. *J Pediatr* 2008; 153:228-33.
21. Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Recomendaciones acerca de los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras. *Gac Sanit* 2006, 20 (Supl 3): 27-32
22. Paz-Valiñas L., García-Vega FJ. Cribado neonatal de la fibrosis quística. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2004. Serie Avaliación de tecnoloxías. Informes de avaliación: INF2004/02.
23. Castellani C, Cuppens H, Macek M, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutations analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* 2008, 7:179-96
24. Mayell SJ, Munck A, Craig JV, Sermet I, Brownlee KG, Schwrz MJ et al. A european consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following screening for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008, doi:10.1016/j.jcf.2008.09.005
25. Castellani C, Southern WC, Brownlee K, Roelse JD, Duff A, Farrell M et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros* 2009, 8:153-73.
26. Marín JL, Aldamiz-Echevarría L, Castiñeiras DE, Dalmau J, Fernández A, González-Lamuño D y cols. Programas de cribado neonatal en España: actualización y propuestas de futuro. Documento de trabajo presentado al Consejo Interterritorial de España, 2009, apoyado por AECOM (Asociación Española para el estudio de Errores Congénitos del Metabolismo), AEP-SEIM (Asociación Española de Pediatría, Sección de Errores Innatos del Metabolismo) y SEQC-DP (Sociedad Española de Química Clínica y Patología Molecular, Comisión de Diagnóstico Perinatal).
27. Sarles J y cols. Combining immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated proteína assays, a method of newborn screening for cystic fibrosis that avoids DNA analysis. *J Pediatr* 2005, 147:302-5
28. Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas de la CAPV. Protocolo de cribado neonatal de la fibrosis quística y descripción del programa actual de cribado neonatal de la CAPV. 2009, Ed. Osakidetza, Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco.
29. Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas de la CAPV. Programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas de la CAPV, memoria año 2010. Ed. Osakidetza, Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco, 2010.
30. González-Meneses A, Aldana JM, León MT, Salamanca C et al. Guía asistencial de fibrosis quística. Guía de actuación compartida para la fibrosis quística en Andalucía. Ed. Servicio Andaluz de Salud, Consejería de Salud, Junta de Andalucía, 2011.
31. Sontag MK, Hammond KB, Zielenski J, Wagener JS, Accurso FJ. Two-tiered immunoreactive trypsinogen-based newborn screening for cystic fibrosis in Colorado: screening efficacy and diagnostic outcomes. *J Pediatr* 2005, 147:S83-88.

ANEXO 1

INFORMACIÓN PARA FAMILIARES DE NIÑOS DEL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL CON TIR-1 DUDOSO O ELEVADO

Nombre y apellidos:

Nº Hª CLINICA Nº SS/

Fecha de Nacimiento:/...../.....

Fecha de realización:/...../.....

Les informamos que habiendo realizado la determinación de **tripsinógeno inmunoreactivo (TIR)** en las muestras de sangre tomadas a su hijo/a en la prueba del talón, ésta ha resultado **dudosa** en los análisis efectuados.

Esta circunstancia obliga a la repetición de la prueba para descartar una enfermedad hereditaria, la Fibrosis Quística, aunque el hecho de dar positivo no significaría que padeciera la enfermedad, simplemente que debería ampliarse el estudio.

Para realizar la repetición de la prueba de talón debe acudir a su **Centro de Salud** con este informe para una nueva toma de muestra a su recién nacido (entre los días 24 y 28 de vida del recién nacido). Posteriormente será adecuadamente informado del resultado de dicha prueba.

Atentamente,

Fecha:/...../.....

Firma

ANEXO 2

INFORMACIÓN PARA FAMILIARES DE NIÑOS DEL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL CON TIR-1 Y TIR-2 POSITIVOS

Nombre y apellidos:

Nº Hª CLINICA Nº SS/

Fecha de Nacimiento:/...../.....

Les informamos que habiendo realizado la determinación de **tripsinógeno inmunorreactivo** en las muestras de sangre tomadas a su hijo/a, ésta ha resultado **positiva** en los **dos análisis** efectuados. Esta circunstancia obliga a la realización de un estudio médico para descartar una enfermedad hereditaria, la Fibrosis Quística, aunque el hecho de dar positivo no significa que padezca la enfermedad, simplemente que debe ampliarse el estudio.

El estudio necesario para descartar o confirmar la enfermedad incluye la realización de una o dos pruebas:

1. Test del sudor: recogida de una pequeña muestra de sudor, a través de un dispositivo indoloro colocado en el brazo de su hijo, para analizar la concentración de Cloro en sudor.
2. Eventualmente un análisis de sangre para estudio genético. En este caso se le informaría por el médico responsable para la firma del correspondiente consentimiento informado.

En su caso debe acudir a la Unidad de Neumología Pediátrica (Residencia Cantabria) del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla para la realización de las pruebas que decida. Se adjunta citación.

Atentamente,

Fecha:/...../.....

Firma

