

Preguntas y respuestas acerca del cribado neonatal de la fibrosis quística

Fibrosi Kistikoaren Jaioberri-Behaketari buruzko galde-erantzunak

Comité Asesor para el cribado neonatal en la CAPV. Directora: M. Estébanez Carrillo. Coordinador documento: I. Díez López

¿Por qué se recomienda instaurar programas de cribado neonatal de la fibrosis quística (FQ)?

Desde el desarrollo de los requisitos clásicos (Wilson y Jungner, 1968 OMS), donde un programa de cribado neonatal debería tender a evitar la muerte y las discapacidades, hoy día se han ampliado, siendo aceptable pretender la mejoría, aunque no haya curación o intentar beneficios más allá del propio paciente (p.ej., de los padres) o después de la época de recién nacido. Dentro de este contexto se engloba el programa de cribado neonatal en FQ.

¿Cómo se efectúa la prueba de cribado neonatal de la FQ?

Mediante el estudio de la muestra de la "gota de sangre seca absorbida en papel de filtro" que se obtiene desde hace muchos años en todos los recién nacidos de la C.A.P.V. a las 48 horas de vida para el cribado neonatal de otras enfermedades genéticas. Por tanto no se efectuará ninguna extracción de sangre adicional al recién nacido. Para el cribado neonatal de la FQ se investigará la concentración de "tripsina inmunorreactiva" o "T.I.R.", que está elevada en casi todos los recién nacidos con FQ (exceptuando una parte de los niños con íleo meconial como primera manifestación de su enfermedad).

¿Significa un resultado "positivo" en esta prueba que el niño está afecto de FQ?

No. La prueba es "positiva" en aproximadamente el 1% de los recién nacidos (unos 200 casos/año) y sólo unos 6 de éstos padecerán la enfermedad (confirmación diagnóstica, con una tasa de 1/3.000 RN). Por tanto, es preciso realizar otras pruebas antes de la confirmación del diagnóstico.

¿Qué otras pruebas son necesarias?

En el protocolo de cribado neonatal de la FQ aprobado en la C.A.P.V., se efectúa

un análisis genético utilizando un equipo comercial de laboratorio que permite la detección de un panel con las 32 mutaciones genéticas más frecuentes en la enfermedad. Por tanto, en muy pocos casos (menos del 4%), no se encontrará ninguna de estas mutaciones en ninguno de los dos genes de la FQ de pacientes estudiados y verdaderamente afectados de FQ (falsos negativos).

El análisis genético solamente se efectuará en los casos en que la T.I.R. está elevada, y en la misma muestra de la gota de sangre seca obtenida a las 48 horas de vida.

¿Que pasa si el análisis genético es negativo?

En la mayoría de los casos (aproximadamente en 92% de los casos con T.I.R. elevada.), el análisis no revelará ninguna mutación causante de FQ. En estos casos el resultado del cribado neonatal de la FQ se considerará que es negativo, y no se efectuará ninguna otra prueba.

¿Existe la posibilidad de que pese a un resultado negativo en el programa de cribado neonatal el niño tenga FQ?

Sí. En todos los programas de cribado neonatal, existe esa posibilidad (los llamados "falsos negativos" (véase preguntas anteriores). Estimamos que, en el caso del protocolo propuesto para la FQ, la probabilidad de falsos negativos es baja, inferior al 4% de los afectados. Los falsos negativos se pueden deber tanto a valores normales de T.I.R. (lo más frecuente) o a que el análisis genético no detecte ninguna mutación (de las 32 del panel inicial). Algunos de los niños que no son detectados tienen formas leves de la enfermedad, en las cuales disminuyen o desaparecen las ventajas de efectuar un diagnóstico precoz.

¿Qué pasa si el test genético es positivo?

Ello ocurre cuando se detectan una o dos mutaciones causantes de FQ. En ese

caso se comunicará este resultado inmediatamente a la familia, y se le indicará que acudan lo antes posible a la unidad de referencia de FQ del Hospital de Cruces para efectuar un test del sudor para la confirmación del diagnóstico, la información y consejo a la familia, y el comienzo del tratamiento oportuno. Si se detectan dos mutaciones (estimado, 6 casos/año), el niño normalmente tendrá FQ, aunque el test del sudor es indispensable para la confirmación del diagnóstico. Si se detecta una sola mutación (estimado, 11 casos/año), el niño puede ser un portador sano de la enfermedad, o bien padecerla por tener otra mutación no detectada en el análisis genético inicial.

El test del sudor sirve para discriminar con precisión casi siempre entre estas dos posibilidades. Si es negativo, el niño es portador sano, si positivo, está afecto. Si el test del sudor es positivo pero con valores algo menos anormales de lo habitual en la mayoría de los pacientes, generalmente el niño padecerá una forma más leve de la enfermedad. En los casos en que el test del sudor es positivo, el diagnóstico está confirmado y, si sólo se ha detectado una mutación, se efectúa un estudio genético más amplio para la identificación de la segunda mutación, lo que es siempre deseable, tanto para el pronóstico como en un futuro para la aplicación de tratamientos dirigidos específicamente contra tipos particulares de mutaciones.

¿Por qué se pide el consentimiento escrito para la realización del estudio genético?

Así lo establece la Ley Española. Según la Ley de Biomedicina e Investigación (LMI) 14/2007, todo procesamiento de muestras en estudios genéticos debe acompañarse de la firma de un consentimiento informado escrito para su autorización. Se le garantiza que el estudio genético se efectuará sola-

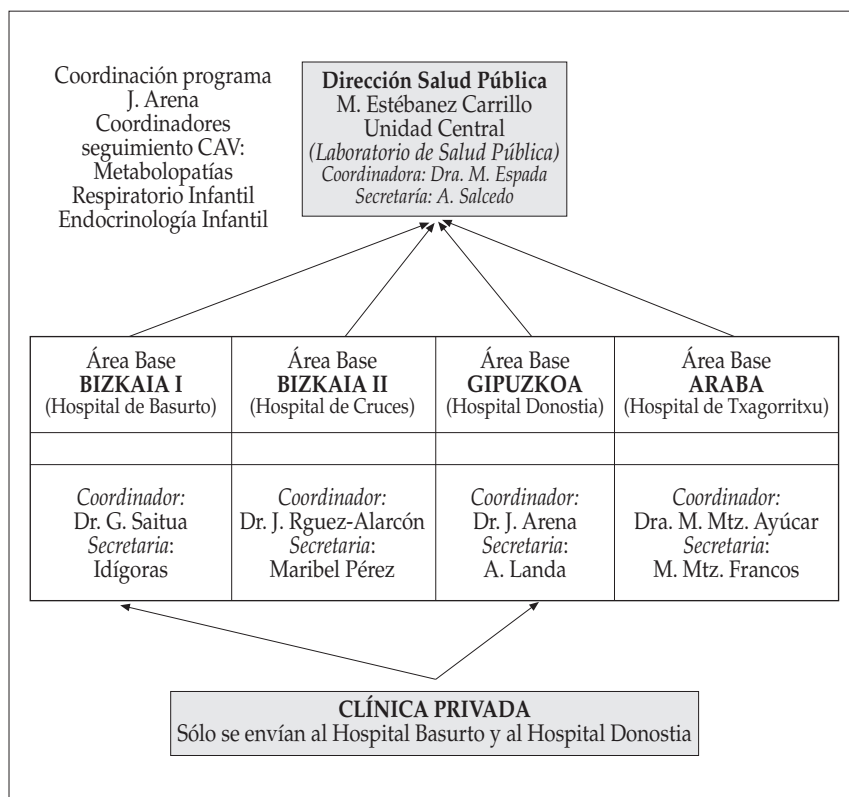


Figura 1. Estructura general del programa.

mente si es necesario (si la T.I.R. está elevada) y exclusivamente con el fin del cribado neonatal de la FQ.

¿Utilizarán la sangre del bebé para otros estudios genéticos?

No sin la autorización expresa tal y como queda reflejado en la LMI

¿Qué pasa si no se firma la autorización?

En este caso y si el resultado del análisis de la T.I.R. fuera positivo, se les avisará a los padres desde el área base para efectuar una nueva determinación de la T.I.R. a las 3-6 semanas de vida (véase esquema al final). Si el resultado de esta segunda T.I.R. fuera normal, se considerará que el resultado del cribado neonatal de la FQ ha sido negativo.

Si el resultado de la segunda T.I.R. sigue siendo "anormal", se les informará e indicará que lo antes posible acudan a la

unidad de referencia de FQ del Hospital de Cruces para la realización del test del sudor y de un análisis genético para la confirmación del diagnóstico. Esta metodología es aceptable, pero el diagnóstico es generalmente más tardío que cuando se realiza el análisis genético inmediatamente en los casos en que la T.I.R., a las 48 horas de vida, está elevada, y para las 3-4 semanas muchos niños tienen ya síntomas clínicos de la enfermedad antes de que se pueda confirmar el diagnóstico.

Con el método T.I.R.-análisis genético por el que se ha optado en la CAPV el diagnóstico es más precoz, y se elimina la posibilidad de falsos negativos, por valores por debajo del límite seleccionado como anormal en la segunda T.I.R. (la obtenida a las 3-4 semanas). Además, el método de la "doble tripsina" tiene el inconveniente de que se realiza un nuevo análisis a niños que, en más del 95% de los casos, no tienen la en-

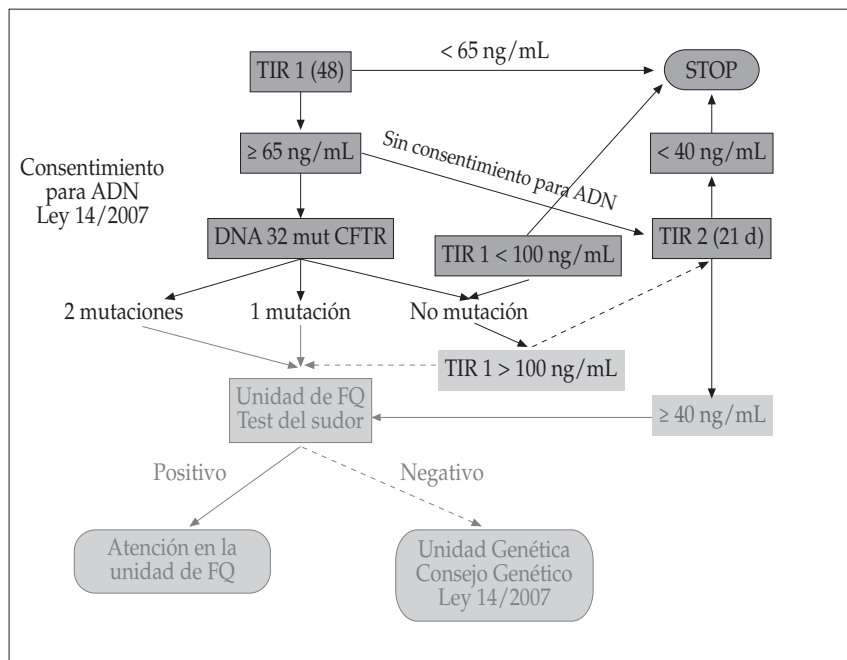


Figura 2. Protocolo de cribado neonatal de la FQ en la CAPV.

fermedad ni son portadores, con lo que se originan molestias y se puede causar alarmas innecesarias a muchas familias que tienen un hijo/a perfectamente sano.

¿Mediante el cribado neonatal de la FQ se sabrá si el bebé es portador de la FQ?

No. El objetivo del programa de cribado es el diagnóstico precoz de los niños

afectos de FQ y no la detección de portadores sanos de la enfermedad. Sólo se detectan unos pocos portadores sanos (tasa estimada, 11/año). Se detectan aproximadamente dos portadores por cada niño afecto de FQ, lo que representa menos del 2% de los portadores existentes en la población. Si el niño es portador de la FQ significa que no tendrá nunca ninguna ma-

nifestación de la enfermedad. Se ofrecerá a los padres que se les realice a ambos un estudio genético de FQ pues, al menos uno será portador de la enfermedad. La utilidad de este estudio es que no se puede descartar que ambos padres sean portadores (ocurrirá en 1 de cada 35 parejas), lo que entrañaría un riesgo alto (1 entre 4) de concebir un niño con FQ en futuros embarazos. Si sólo uno de los progenitores del niño afecto de FQ es portador, se podrá ofrecer realizar estudios genéticos de FQ en familiares próximos en edad fértil y, eventualmente, en sus parejas ("estudios en cascada") para la detección potencial de parejas con alto riesgo de tener hijos con FQ.

Todas estas valoraciones las considerará el centro de referencia de FQ dentro del contexto del consejo genético particular en cada caso.

Teléfonos de dudas:

- LABORATORIO: 94 403 15 18
- SALUD PÚBLICA: 945 01 92 01
- Área base Álava: 945 00 70 14
- Área base Cruces: 94 600 20 43
- Área base Basurto: 94 400 60 00
- Área base Guipúzcoa: 943 00 71 21