

El impacto en salud del Programa de Cribado Neonatal de Fibrosis Quística en Euskadi. Seguimiento de los casos detectados desde su puesta en marcha (11 años)

Euskadiko fibrosi kistikoaren jaioberriaren baheketa programak osasunean duen eragina. Programa martxan jarri zenetik detektatutako kasuen jarraipena (11 urte)

M.D. Pastor Vivero¹, J.I. Pijoan Zubizarreta²

¹Neumología Pediátrica y Unidad de Fibrosis Quística. Hospital Universitario Cruces. Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces-Bizkaia. Barakaldo, Bizkaia. ²Unidad de Epidemiología Clínica. Hospital Universitario Cruces. Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces-Bizkaia. CIBER of Epidemiology and Public Health (CIBERESP). Barakaldo, Bizkaia

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética, crónica y grave que acorta la vida de los enfermos. Se trata de una enfermedad multisistémica, cursando con afectación del tracto respiratorio superior e inferior, digestivo, con afectación de páncreas, hígado e intestino, de las glándulas sudoríparas y del aparato reproductor, fundamentalmente masculino, dando lugar a azoospermia.

La detección precoz de la FQ, es decir, antes de la aparición de los primeros síntomas, tiene un efecto beneficioso en la evolución de la enfermedad al permitir un tratamiento preventivo y un seguimiento más temprano. Se ha demostrado que un diagnóstico realizado antes de los 2 meses de vida se asocia con un mejor estado nutricional, un crecimiento más adecuado, menos hospitalizaciones y una menor tasa de complicaciones a lo largo de la infancia, la niñez y la adolescencia, así como mejores funciones cognitivas. En un estudio de cohortes longitudinal realizado en EE UU, la asociación de la mejoría del estado nutricional al cribado neonatal se atenuó con la edad con respecto a los pacientes diagnosticados por síntomas. En cambio, no encontraron ninguna relación entre el mismo y la función pulmonar a los 6 años, pero esta relación se hizo significativamente mayor entre los 6-10 años en los pacientes diagnosticados por cribado con respecto a los que no. En este mismo estudio, se observó una disminución significativa del riesgo de infección crónica por *P. aeruginosa* asociada al cribado neonatal.

Además, los pacientes diagnosticados por cribado neonatal presentan una mayor supervivencia, que es significativa a los 30 años y a los 20 años, respecto a los pacientes diagnosticados por síntomas moderados o graves. Por último, se estima que el diagnóstico y el tratamiento precoz mediante programas de cribado neonatal suponen una estrategia costo-efectiva, ya que reducen los gastos asociados a la enfermedad y la ansiedad de los padres asociada al retraso del crecimiento y otros síntomas.

Pero el diagnóstico por cribado también tiene riesgos. En los primeros estudios de cohortes, se detectó un aumento de la incidencia de infecciones por *P. aeruginosa* debido a medidas

de segregación subóptimas que podrían tener un efecto perjudicial.

En segundo lugar, el cribado neonatal tiene como consecuencia el diagnóstico de pacientes CF-SPID (*Cystic Fibrosis Screening-Diagnosis Inconclusive*). Coincidiendo con un mejor conocimiento del gen CFTR, surgió una creciente conciencia de que existía una amplia variabilidad fenotípica de algunas mutaciones CFTR con penetrancia variable de la enfermedad. En la base de datos CFTR2, que recopila los resultados clínicos de las mutaciones CFTR conocidas, se identifican 4 tipos de mutaciones: aquellas de las que se sabe que causan la enfermedad de FQ; otras dos que tienen consecuencias clínicas variables o consecuencias clínicas desconocidas; y, por último, algunas mutaciones CFTR conocidas que no necesariamente se correlacionan con fenotipo típico de FQ. Como consecuencia de ello, se elaboró un documento de consenso europeo en el que se describía una nueva entidad denominada CF-SPID. El CF-SPID es un término que se aplica a aquellos individuos con un resultado positivo para FQ en el cribado neonatal con 2 mutaciones CFTR conocidas (con 0 o 1 conocidas asociadas a la enfermedad de FQ) y un cloruro en sudor normal o un resultado cloruro en sudor intermedio y menos de 2 mutaciones CFTR asociadas a enfermedad. La historia natural de la CF-SPID aún no está clara. Sigue faltando consenso sobre cómo debe tratarse y realizar el seguimiento. Hay fenotipos clínicos variados en los pacientes con CF-SPID: muchos están clínicamente bien, otros tienen una carga de enfermedad de FQ mínima o nula y hay una pequeña parte de pacientes con CF-SPID que desarrollan FQ, aunque esto suele ocurrir en la adolescencia tardía.

El programa de cribado neonatal de FQ en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) se puso en marcha el 17 de febrero de 2010, bajo las directrices del siguiente protocolo: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/salud_infancia_talon/es_def/adjuntos/protocolo_fibrosis_quistica.pdf. Basándose en datos conocidos de las mutaciones presentes en la población vasca con FQ, se escogió el método "TIR1-(Tripsina Inmuno Reactiva)-DNA" (Fig. 1). Las muestras de DNA inicialmente se procesaban con un Kit de 32

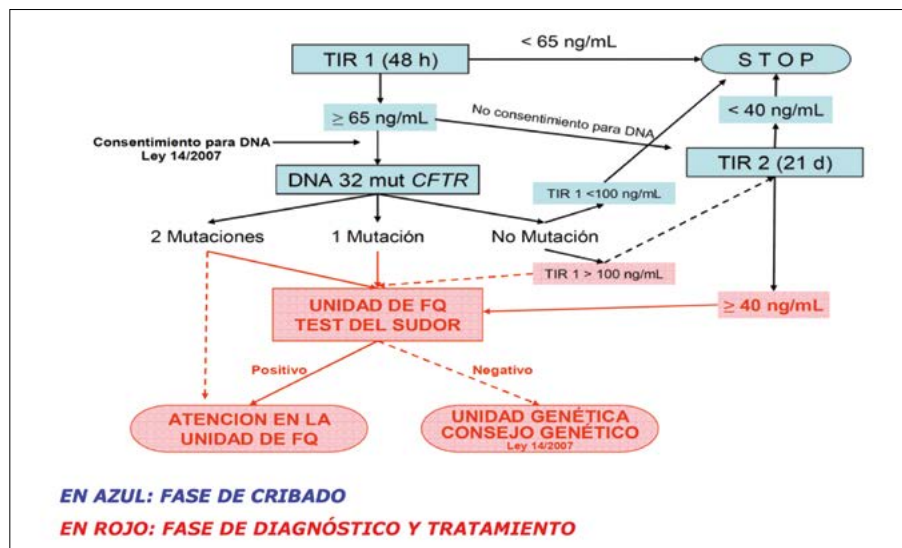


Figura 1. Estrategia de cribado neonatal de fibrosis quística en la CAPV.

mutaciones de Abbott®, pero en noviembre de 2017 fue sustituido por el Kit Elucigene® que detecta 50 mutaciones.

El objetivo de este estudio es conocer el impacto del programa cribado neonatal de FQ en la CAPV.

MATERIAL Y MÉTODOS

En primer lugar, se ha realizado el análisis descriptivo de todos los pacientes remitidos a la Unidad de Fibrosis Quística (UFQ) por cribado positivo. Para conocer el impacto del programa de cribado neonatal se compararon los datos de los niños remitidos y diagnosticados de FQ en la UFQ del Hospital Univer-

sitario Cruces, según el protocolo IRT/DNA, con los de los niños con diagnóstico de FQ establecido por síntomas antes del inicio del programa de cribado. Los pacientes pertenecientes a la etapa precibado (Pre-CN), fueron los pacientes nacidos entre enero de 1998 y diciembre de 2009 (periodo de 11 años). Los pacientes pertenecientes a la etapa postcribado (Post-CN), fueron los pacientes nacidos entre febrero de 2010 y diciembre de 2021 (periodo de 11 años). Los datos para la evaluación clínica fueron recogidos al finalizar ambos periodos: diciembre de 2009 en el grupo Pre-CN y diciembre de 2021 en el grupo Post-CN.

Se compararon entre ambos grupos las siguientes variables: la edad al diagnóstico, el sexo, el diagnóstico de íleo meconial y si pre-

cisó o no cirugía para su resolución, así como el % de pacientes con 1, 2 o ninguna mutación F508del. La evaluación clínica se realizó mediante un estudio transversal, en diciembre de 2009 para el grupo Pre-CN y en diciembre de 2021 para el grupo Post-CN. Se evaluaron: la edad al seguimiento; en pacientes de 6 años o más, la función pulmonar mediante la determinación del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y de la capacidad vital forzada (FVC) expresados como % del valor predicho según las ecuaciones de la GLI 2012; parámetros nutricionales expresados como el z-score de peso, de la talla y, en pacientes con edad igual o mayor a 2 años, del índice de masa corporal (IMC) y la prevalencia de infección bronquial crónica (IBC) por las infecciones más prevalentes: *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*, *Burkholderia cepacia* y *Stenotrophomonas maltophilia*.

Análisis estadístico: para demostrar diferencias entre variables cuantitativas se utilizó la U de Mann-Whitney o la T de Student en función de la distribución de dichas variables. Para la comparación de variables categóricas se ha utilizado la prueba de Chi cuadrado.

RESULTADOS

Evaluación de los pacientes que participaron en el programa de cribado

Durante el periodo de tiempo evaluado (febrero 2010-diciembre 2021) se remitieron 164 niños por cribado neonatal positivo, de los cuales, tras las evaluaciones clínicas, bioquímicas y genéticas, 27 (16%) no eran portadores de ninguna mutación, 101 (61 %) eran portadores sanos, 9 (6%) eran CF-SPID y 28 (17%) fueron diagnosticados de FQ. Durante este periodo hubo un falso negativo del cribado neonatal que se diagnosticó por síntomas respiratorios. La incidencia de FQ en nuestra población ha sido de 1/7.863 recién nacidos.

Comparación de datos entre los grupos precibado y postcribado (Tablas I y II)

En el momento de la recogida de datos, el grupo de Post-CN neonatal estaba formado

TABLA I.

	Precibado	Postcribado
SEXO		
Mujeres	10 (39,50%)	15 (53,60%)
Hombres	16 (61,50%)	13 (46,43%)
F508del		
Heterocigotos	11 (42,31%)	13 (46,43%)
Homocigotos	11 (42,31%)	9 (32,14%)
Not F508del	4 (15,38%)	6 (21,43%)
Íleo meconial		
Resuelto con cirugía	1 (3,85%)	5 (17,86%)
Resuelto sin cirugía	1 (3,85%)	0 (0,00%)

TABLA II.

	Precribado	Postcribado
Edad al diagnóstico		
N	26	29
Missing	0	1
Media	1,42	0,03
Min	0	0
Mediana	0,65	0,09
Máx	11	1,50
p	<0,001	
Edad al seguimiento		
N	26	29
Missing	0	1
Media	7,43	5,89
Min	1,04	0,13
Mediana	6,50	5,67
Máx	12,38	11,87
p	0,127	
Z-score peso		
Media (máx, min)	-0,26 (-2,89, 1,28)	-0,33 (-1,99, 1,72)
Mediana (Q1, Q3)	-0,14 (-0,76, 0,48)	-0,54 (-0,72, 0,15)
p	0,471	
Z-score talla		
Media (máx, min)	-0,40 (-2,52, 1,66)	-0,19 (-1,68, 1,39)
Mediana (Q1, Q3)	-0,36 (-0,89, 0,14)	-0,06 (-0,72, 0,40)
p	0,200	
Z-score IMC (edad ≥ 2 a)		
Media (máx, min)	0,07 (-2,22, 1,61)	-0,25 (-1,84, 1,86)
Mediana (Q1, Q3)	0,15 (-0,61, 0,78)	-0,17 (-0,87, 0,43)
p	0,163	
FEV₁		
Media (máx, min)	93,09 (44,44, 118,37)	102,73 (82,63, 127,35)
Mediana (Q1, Q3)	94,53	100,03
p	0,092	
FVC		
Media (máx, min)	95,24 (67,14, 115,65)	110,07 (83,51, 128,82)
Mediana (Q1, Q3)	98,51	109,25
p	0,029	
IBC <i>P. aeruginosa</i>	0	2 (7,14 %)
p	0,274	
IBC <i>S. aureus</i>	3	2
p	0,658	
IBC <i>B. cepacia</i>	0	0
IBC <i>S. maltophilia</i>	0	0

por 28 pacientes (1 paciente perdido al seguimiento) e incluía a 15 (53,60%) mujeres. La mutación F508del se detectó en ambos alelos en el 46,43%, en el 32,14% en un solo alelo y en el 21% de los pacientes en ninguno de ellos. El 17,86% (5) debutó con íleo meconial al nacimiento que precisó cirugía para su resolución.

El grupo Pre-CN estaba constituido por 26 pacientes, 10 mujeres (39,5%) y 16 varones (61,5%). Se detectó la mutación F508del en ambos alelos en el 42,31% de los casos, en un solo alelo en el 42,31% y en el 15,38% de los pacientes en ninguno. Solo uno de los pacientes presentó íleo meconial al nacimiento que requiriera cirugía.

La edad media al diagnóstico de FQ fue de 1,42 años en el grupo Pre-CN y de 0,03 años en el grupo Post-CN ($p < 0,01$) (Fig. 2). La edad media al seguimiento no mostró diferencias significativas, pero era inferior en el grupo Post-CN.

Aunque los parámetros nutricionales *z-score* de peso, talla e IMC (en pacientes de edad igual o mayor a 2 años) no mostraron diferencias significativas, en el grupo Post-CN ningún paciente presentó datos de malnutrición.

En las mediciones espirométricas, los pacientes del grupo Post-CN presentaron mejores valores de % FEV₁ (NS) (Fig. 3) y también de % FVC ($p 0,029$) (Fig. 4).

Con respecto a la IBC por los microorganismos más prevalentes en la FQ, aunque hubo 2 pacientes colonizados por *P. aeruginosa* en el grupo Post-CN, la diferencia no fue significativa. Tampoco hubo diferencias respecto a la IBC por *S. aureus*. Ningún paciente fue colonizado por *S. maltophilia* o *B. cepacia*.

DISCUSIÓN

Según el Grupo de Trabajo de Cribado Neonatal de la ECFS, el cribado neonatal de la FQ proporciona un diagnóstico inmediato antes de la aparición de los síntomas clínicos. A pesar de que, al principio, el cribado neonatal de la FQ suscitó dudas sobre aspectos éticos en relación con los posibles beneficios y riesgos, después de muchos años de experiencia ha sido ampliamente implantado y aceptado.

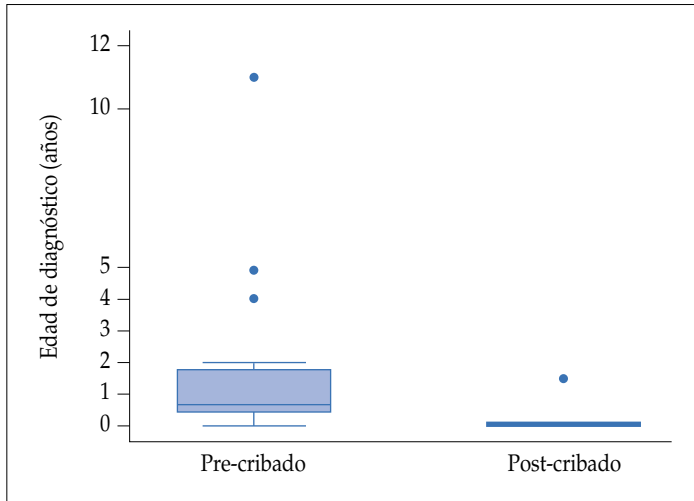


Figura 2. Box-plot de edad al diagnóstico.

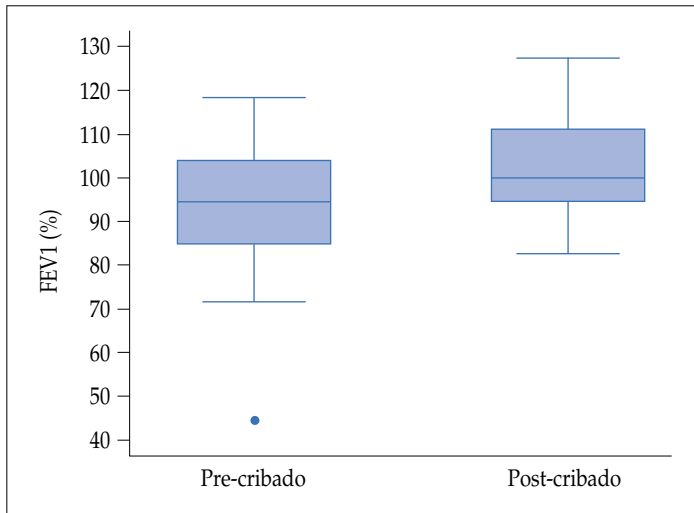


Figura 3. Box-plot del %FEV₁.

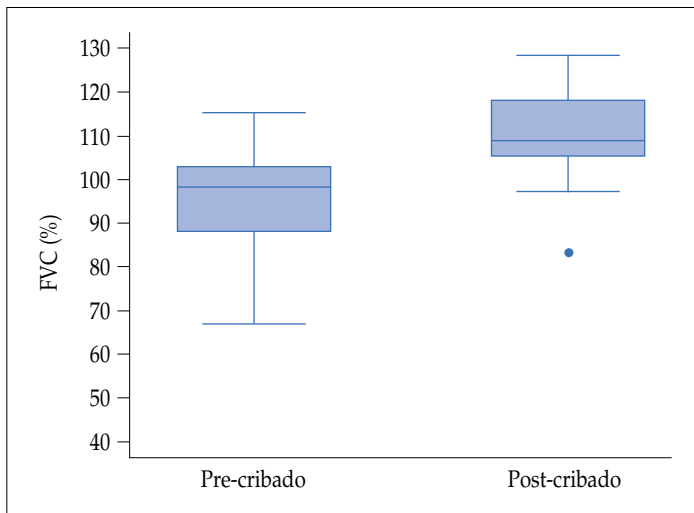


Figura 4. Box-plot de FVC.

El cribado neonatal de la FQ se basa en el supuesto de que la detección presintomática permite un acceso precoz a la atención médica especializada y, por tanto, reduce la morbilidad y aumenta la esperanza de vida. En nuestra comunidad, 28 de los 29 niños diagnosticados de FQ durante el periodo Post-CN lo fueron antes del mes de vida, y seguidos por una Unidad de FQ multidisciplinar.

Uno de los beneficios del diagnóstico por cribado es que evita la malnutrición como consecuencia del inicio precoz de la terapia sustitutiva con enzimas pancreáticas. Ninguno de los pacientes del grupo Post-CN presentó parámetros de malnutrición, a pesar de que 5 de ellos habían precisado cirugía abdominal, nutrición parenteral, ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal por ileo meconial.

Con respecto a la función pulmonar hubo mejoría significativa con respecto a la FVC y tendencia a la mejoría con respecto al FEV₁. Hay que tener en cuenta que, según el estudio de Rosenfeld et al., la diferencia entre los parámetros espirométricos aumenta con la edad. También que la espirometría no es el método ideal para evaluar la enfermedad respiratoria precoz.

A pesar de la segregación de pacientes según infecciones respiratorias y aunque la diferencia no fue significativa entre ambos grupos, 2 pacientes del grupo Post-CN presentaron IBC por *P. aeruginosa*, sin que hubiera diferencias con respecto al resto de infecciones. Los motivos para adquirir estas IBC son muchos, no únicamente las infecciones cruzadas entre pacientes.

Cabe señalar como factor limitador de este estudio, que el número de pacientes es bajo y las comparaciones no se han establecido con un grupo control contemporáneo. Hay que tener en cuenta, en todo caso, que el grupo de pacientes del grupo control utilizado, el diagnosticado por síntomas, tampoco tuvo un diagnóstico muy tardío gracias a la labor de los pediatras de Atención Primaria y a la de los de Pediatría Hospitalaria, y que fueron seguidos concienzudamente por una Unidad de FQ Multidisciplinar que les proporcionó la mejor atención.

Tras 11 años, el cribado neonatal en la CAPV ha permitido diagnosticar la FQ en 28 neonatos de los 164 niños remitidos al naci-

miento a nuestra UFQ con sospecha de FQ. La incidencia de la FQ en la CAPV según el cribado neonatal es actualmente de 1/7.863 niños.

CONCLUSIÓN

En conclusión, el cribado neonatal contribuye al diagnóstico precoz de la fibrosis quística. El estudio presentado demuestra que el cribado neonatal de la FQ tiene efectos beneficiosos, sobre todo la mejoría de la función pulmonar, lo que sin duda contribuirá a mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Campbell PW 3rd, White TB. Newborn screening for cystic fibrosis: an opportunity to improve care and outcomes. *J Pediatr.* 2005; 147(3 Suppl): S2-5. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.08.016.
2. Comeau AM, Accurso FJ, White TB, Campbell PW 3rd, Hoffman G, Parad RB, et al.; Cystic Fibrosis Foundation. Guidelines for implementation of cystic fibrosis newborn screening programs: Cystic Fibrosis Foundation workshop report. *Pediatrics.* 2007; 119(2): e495-518. doi: 10.1542/peds.2006-1993.
3. Course CW, Hanks R. Newborn screening for cystic fibrosis: Is there benefit for everyone? *Paediatr Respir Rev.* 2019; 31: 3-5. doi: 10.1016/j.prrv.2019.02.003.
4. Farrell PM, Li Z, Kosorok MR, et al. Bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis after early or delayed diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 1100-8.
5. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* 2017; 181S: S4-15. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.064. Erratum in: *J Pediatr.* 2017; 184: 243.
6. Nshimyumukiza L, Bois A, Daigneault P, Lands L, Laberge AM, Fournier D, Duplantie J, Giguère Y, Gekas J, Gagné C, Rousseau F, Reinharz D. Cost effectiveness of newborn screening for cystic fibrosis: a simulation study. *J Cyst Fibros.* 2014 May;13(3):267-74. doi: 10.1016/j.jcf.2013.10.012.
7. Rosenfeld M, Ostrenga J, Cromwell EA, Magaret A, Szczesniak R, Fink A, et al. Real-world Associations of US Cystic Fibrosis Newborn Screening Programs With Nutritional and Pulmonary Outcomes. *JAMA Pediatr.* 2022; 176(10): 990-9. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.2674.
8. Tridello G, Castellani C, Meneghelli I, Tamanini A, Assael BM. Early diagnosis from newborn screening maximises survival in severe cystic fibrosis. *ERJ Open Res.* 2018; 4(2): 00109-2017. doi: 10.1183/23120541.00109-2017.
9. Mondéjar-López P, Horsley A, Ratjen F, Bertolo S, de Vicente H, Asensio de la Cruz Ò. A multimodal approach to detect and monitor early lung disease in cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* 2021; 15(6): 761-72. doi: 10.1080/17476348.2021.1908131.