

Cribado neonatal de la fibrosis quística

Eficacia/efectividad y protocolos de implementación

Newborn screening for cystic fibrosis. Efficacy/ effectiveness and implementation protocols

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Cribado neonatal de la fibrosis quística

Eficacia/efectividad y protocolos de implementación

Newborn screening for cystic fibrosis. Efficacy/ effectiveness and implementation protocols

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Cribado neonatal de la fibrosis quística. Eficacia/efectividad y protocolos de implementación / Lucinda Paz Valiñas. - Santiago de Compostela: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalía-t). Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013.

1 archivo pdf. (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO ISCII: 725-13-008-2

NIPO MSSSI : 680-13-025-5

Depósito Legal: C 848-2013

1. Fibrosis Quística 2. Tamizaje masivo 3. Protocolos Clínicos I. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalía-t) II. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Dirección: Marisa López-García.

Autoría: Lucinda Paz Valiñas.

Este documento se ha realizado en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Fundación Profesor Novoa Santos.

Para citar este informe: Paz Valiñas L. Cribado neonatal de la fibrosis quística. Eficacia/efectividad y protocolos de implementación. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia; 2013. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias.

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia agradece a la Dra. Raquel Zubizarreta Alberdi, Jefe del Servicio de Programas Poblacionales de Cribado de la Consellería de Sanidade, a la Dra. Ángela García Caeiro, Dirección de Asistencia Sanitaria del Servizo Galego de Saúde y al Dr. Pablo Raña Díez, gestor de proyectos de la Red Emprendia, su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

Los revisores externos del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales, que son responsabilidad exclusiva de los autores.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Los autores y el grupo de expertos de este documento declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en su realización.

Edición: febrero 2013

Edita: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalía-t. Consellería de Sanidade
Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

NIPO ISCII: 725-13-008-2

NIPO MSSSI : 680-13-025-5

Depósito Legal: C 848-2013

Cribado neonatal de la fibrosis quística

Eficacia/efectividad y protocolos de implementación

Newborn screening for cystic fibrosis. Efficacy/ effectiveness and implementation protocols

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

avalia-t Núm. 2012/01

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Índice

Abreviaturas	11
Lista de tablas	13
Lista de figuras	14
Resumen	15
Summary	21
1. Introducción	27
1.1. Epidemiología	27
1.2. Genética	31
1.2.1. Distribución geográfica de las mutaciones CFTR	33
1.2.2. Relación entre el genotipo y el fenotipo	37
1.3. Etiopatogenia	38
1.4. Clínica	40
1.4.1. Aparato respiratorio	40
1.4.2. Aparato gastrointestinal	41
1.4.3. Afectación del aparato genitourinario	42
1.4.4. Alteraciones de la función de las glándulas sudoríparas	43
1.4.5. Complicaciones en otros órganos	43
1.5. Diagnóstico	44
1.6. Tratamiento	44
1.6.1. Tratamiento de la neumopatía	45
1.6.2. Tratamiento de la enfermedad digestiva	46
1.6.3. Terapias en investigación	47
1.7. Pronóstico	47
2. Programas de cribado	49
2.1. Programa de cribado neonatal. Requisitos	52
2.2. Programas de cribado neonatal endocrino-metabólicos	54
2.2.1. Programas de cribado neonatal de metabolopatías en España	55
2.3. Aspectos éticos y legales del cribado neonatal	57
2.3.1 Participación voluntaria	60

2.3.2. Registro de casos del cribado de enfermedades metabólicas en el periodo neonatal	63
2.3.3. Retención, almacenamiento y usos posteriores de muestras residuales	64
2.3.4. Comités éticos	64
3. Objetivos	65
4. Método	67
4.1. Búsqueda bibliográfica	67
4.1.1. Bases de datos consultadas	67
4.2. Criterios de selección de los estudios	68
4.3. Evaluación de la calidad y clasificación de los estudios	69
5. Resultados. Revisión sistemática	71
5.1. Búsqueda de la literatura	71
5.2. Eficacia/efectividad y seguridad del cribado neonatal	72
5.3. Estudios de coste-efectividad	76
6. Resultados. Implementación de un programa de cribado neonatal de FQ	79
6.1. Búsqueda de la literatura	79
6.2. Objetivo del programa de cribado	79
6.3. Protocolos de cribado	81
6.3.1. Prueba de cribado	82
6.4. Manejo de las muestras residuales	107
6.5. Diagnóstico	108
6.5.1. Test del sudor	108
6.5.2. Interpretación diagnóstica	111
6.6. Características de los programas de cribado neonatal de la FQ	114
6.7. Unidades de referencia	121
6.7.1. Organización y funcionamiento	122
6.7.2. Miembros del equipo multidisciplinar	123
6.7.3. Rutinas de la atención médica a la FQ	125
7. Discusión	127
7.1. Búsqueda de la literatura	127

7.1.1. Revisión sistemática	127
7.1.2. Implementación.	127
7.2. Eficacia/efectividad y seguridad del cribado neonatal de la FQ	128
7.3. Implementación de un programa de cribado	129
7.3.1. Protocolos.	131
7.3.2. Sensibilidad y especificidad	135
7.4. Coste-efectividad	136
7.5. Análisis de los principios de cribado	137
8. Conclusiones y recomendaciones	143
8.1. Conclusiones	143
8.2. Recomendaciones	145
9. Bibliografía	149
10. Anexos	163
Anexo 1. Mutaciones detectadas por los diferentes kits comerciales	163
Anexo 2. Lectura recomendada dentro de los aspectos éticos y legales.	167
Anexo 3. Protocolos y estrategias de búsqueda	169
Anexo 4. Nivel de evidencia	179
Anexo 5. Revisiones sistemáticas incluidas.	181
Anexo 6. Tabla de evidencia. Estudios observacionales	185
Anexo 7. Tabla de resultados. Estudios observacionales	187
Anexo 8. Publicaciones incluidas en el apartado de implementación	191
Anexo 9. Directrices del programa del Reino Unido muestras tomadas con retraso	197
Anexo 10. Protocolos de cribado	199
Anexo 11. Datos estadísticos diferentes ensayos determinación analítica del TIR.	201
Anexo 12. Resultados de la determinación del TIR de diferentes laboratorios	203
Anexo 13. Plazos de tiempo establecidos el programa del Reino Unido	205
Anexo 14. Características y resultados de diferentes programa de cribado neonatal	207

Abreviaturas

ACBVD: ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes

ADN: ácido desoxirribonucleico

ARNm: ácido ribonucleico mensajero

CCAA: Comunidades Autónomas

CDC: (Centers for Diseases Control and Prevention) centros para el control y prevención de enfermedades de los EE. UU.

CFTR: (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) proteína reguladora transmembrana de la fibrosis quística

EE. UU.: Estados Unidos de América

FEV1: volumen espirado al primer segundo.

FQ: fibrosis quística

FVC: capacidad vital forzada

HC: hipotiroidismo congénito

HSC: hiperplasia suprarrenal congénita

IIER: Instituto de Investigación de Enfermedades Raras

MCAD: deficiencia de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena media

MS/MS: espectrometría de masas en tándem

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAP: proteína asociada a la pancreatitis

PKU: fenilcetonuria

RS: revisión sistemática

RU: Reino Unido

TIR: tripsina (o tripsinógeno) inmunorreactiva

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

Lista de tablas y figuras

Tablas

Tabla 1: Incidencia de FQ a nivel mundial	30
Tabla 2: Clasificación de las mutaciones del gen CFTR en función de su potencial para causar enfermedad.	32
Tabla 3: Mutaciones más frecuentes en España	35
Tabla 4: Prevalencia de las mutaciones del gen CFTR más frecuentes en España	36
Tabla 5: Relación del nivel funcional de CFTR y órganos afectados.	38
Tabla 6: Manifestaciones clínicas de la FQ.	44
Tabla 7: Criterios para la puesta en marcha de un programa de cribado	50
Tabla 8: Cribado neonatal de otros errores congénitos del metabolismo	56
Tabla 9: Criterios de selección de los estudios	69
Tabla 10: Métodos más frecuentes en Europa para la detección de las mutaciones del gen CFTR.. . . .	94
Tabla 11: Detección de las mutaciones del FQ. Muestras del año 2011	95
Tabla 12: Métodos de laboratorio para la detección de mutaciones de la FQ en el año 2012.	96
Tabla 13: Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de los diferentes protocolos de cribado	104
Tabla 14: Factores que intervienen en la pérdida o retraso del diagnóstico	105
Tabla 15: Características de los programas internacionales de cribado neonatal de la FQ.	115
Tabla 16: Características de programas de cribado neonatal de la FQ en España	118
Tabla 17: Ventajas y desventajas de las diferentes estrategias de cribado neonatal de la FQ.	119
Tabla 18: Recomendaciones internacionales sobre las estrategias de cribado neonatal de la FQ	120
Tabla 19: Principios de cribado para la FQ.	138

Figuras

Figura 1: Distribución geográfica mundial de la incidencia de la FQ	29
Figura 2: Mapa de la situación actual del cribado neonatal en España	55
Figura 3: Programas de cribado neonatal de FQ en España en 2012	57
Figura 4: Protocolo estándar del cribado neonatal de la FQ	84
Figura 5: Mutaciones CFTR incluidas en el panel y detección de FQ	90
Figura 6: Estrategias utilizadas en los diferentes programas de cribado neonatal de la FQ	101
Figura 7: Algoritmo diagnóstico para resultados no concluyentes en la prueba de sudor en el cribado de FQ	113

Resumen

Introducción

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad hereditaria autosómica recesiva grave más frecuente entre la población caucásica, con una incidencia en España de 1/2810-3743 nacidos vivos (27-36/100 000). Es un trastorno sistémico que afecta principalmente a la función pulmonar y pancreática, con una elevada morbilidad y mortalidad. La esperanza de vida ha aumentado en las últimas décadas gracias al mejor manejo de la enfermedad, aunque todavía no existe un tratamiento curativo. Se han detectado más de 1900 mutaciones de gen CFTR (gen regulador de la proteína asociada a la conductibilidad transmembrana de la FQ) pero no todas parecen causar la enfermedad. La mutación grave más frecuente a nivel mundial es la $\Delta F508$. La disponibilidad de pruebas de cribado, como la determinación del tripsinógeno inmunorreactivo (TIR) y los paneles de detección de mutaciones del gen CFTR, han generalizado la implementación de programas de cribado neonatal para esta patología.

Objetivos

- Evaluar la eficacia/efectividad y seguridad del cribado neonatal de la FQ.
- Describir las diferentes estrategias de cribado neonatal de la FQ (protocolos de cribado; prueba de cribado; prueba diagnóstica; evaluación de resultados; unidades/centros de referencia; garantía de calidad del programa de cribado).

Método

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica para:

- Evaluar la eficacia/efectividad y seguridad del cribado neonatal de la FQ, con la actualización del informe realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalía-t) en el 2004.
- Recopilar información sobre la implementación de los programas de cribado neonatal de la FQ.

La metodología de búsqueda siguió unos criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos y se consultaron las principales bases de datos. El proceso se completó mediante una búsqueda general en páginas oficiales de los programas de cribado neonatal implementados a nivel nacional e internacional.

Resultados y discusión

- **Eficacia/efectividad y seguridad del cribado neonatal de la FQ.** Se incluyeron 4 revisiones sistemáticas y 4 estudios observacionales. La evidencia científica disponible, basada en los estudios de buena calidad metodológica, indicó que el tratamiento precoz presenta beneficios en el estado nutricional y por tanto en el crecimiento de los recién nacidos identificados mediante el cribado neonatal respecto a los diagnosticados clínicamente. No se observó un beneficio claro sobre la afectación pulmonar. Los estudios observacionales indicaron cierto beneficio sobre la función pulmonar, pero su calidad metodológica no es elevada. Los efectos adversos del cribado (resultados falsos positivos, falsos negativos, diagnóstico no concluyente o *borderline* y la detección de portadores sanos) dependen de la estrategia de cribado utilizada. La información disponible sobre evaluación económica apunta a un menor coste del programa de cribado frente a los del diagnóstico clínico convencional.
- **Implementación de un programa de cribado neonatal de la FQ.** Se seleccionaron 20 fuentes de información. No existe un protocolo estandarizado en los programas de cribado neonatal de la FQ, con una elevada heterogeneidad de algoritmos entre los diferentes países e incluso entre regiones. La prueba de cribado inicial consiste en la determinación de los niveles de TIR en una muestra de sangre de talón del recién nacido. No existe un punto de corte estándar para definir los resultados positivos. Las siguientes etapas de la estrategia de cribado, para los resultados positivos, son muy variadas y pueden comprender:
 - » la repetición de la determinación del TIR en una segunda muestra de sangre tomada entre los 14-21 días de vida (TIR/TIR).
 - » la realización de una prueba genética, en la muestra de sangre inicial, para identificar las mutaciones del gen CFTR (TIR/ADN).

- » la determinación de los niveles de la proteína asociada a la pancreatitis (PAP) en la muestra de sangre inicial (TIR/PAP).

Estas etapas difieren de unos programas a otros, tanto en los puntos de corte establecidos, como en las posibles combinaciones de estas etapas. La estrategia elegida va a influir sobre la sensibilidad y especificidad final del cribado de la FQ. En general se informó de buenos resultados con valores de sensibilidad del 70-100% y de especificidad de 99,4-99,9. La prueba diagnóstica de la FQ está bien establecida y consiste en cuantificar la concentración de cloruro en el sudor.

Conclusiones

- La evidencia científica actual indica que el tratamiento precoz presenta beneficios en el desarrollo antropométrico y en el estado nutricional de los recién nacidos identificados mediante el cribado neonatal con respecto a los niños diagnosticados clínicamente. No se ha demostrado un beneficio claro sobre la evolución de la afectación pulmonar.
- El protocolo de cribado es complejo, ya que el resultado positivo de la prueba inicial de cribado necesita la realización de pruebas de cribado complementarias y no existe una estrategia estandarizada. Los protocolos de cribado de FQ dependen del contexto específico de cada programa. Su elección también va a depender de la capacidad del programa para asumir la carga de las pruebas complementarias propuestas.
- La prueba inicial es común a todos los programas de cribado neonatal y consiste en la determinación de los niveles de TIR en una muestra de sangre de talón, tomada durante los primeros días de vida, pero no existe un punto de corte estándar. Las siguientes etapas difieren según el programa y pueden comprender una segunda determinación del TIR, determinación de la PAP o realización de una prueba genética para detectar las mutaciones del gen CFTR. El número de mutaciones detectadas dependerá del kit comercial empleado o de las técnicas de análisis del ADN utilizadas.
- Debe informarse adecuadamente a los padres sobre los beneficios y daños del programa de cribado, y en las estrategias en las que se emplean pruebas genéticas es necesario tener en cuenta otros aspectos éticos y legales, como la obligatoriedad de solicitar el consentimiento informado por escrito y el correcto consejo genético sobre el estado de portador.

- La prueba de confirmación diagnóstica de la FQ es la prueba del sudor. El diagnóstico de certeza de la FQ se realiza cuando los niveles de cloruro superan los 60mmol/l y se descarta cuando son menores de 30mmol/l. Los valores intermedios en la prueba del sudor (30-60mmol/l) se clasifican como resultados no concluyentes (*borderline*) y conllevan la realización de una evaluación y manejo especial.
- Debido a la complejidad de la enfermedad, todos los recién nacidos diagnosticados de fibrosis quística deben ser derivados para su correcto manejo y seguimiento a centros de referencia, que deben contar con equipos multidisciplinares e instalaciones adecuadas para proporcionar una atención médica integral, con capacidad para tratar y asesorar sobre las complicaciones asociadas a la FQ.

Recomendaciones

- La evidencia científica actual nos muestra que el cribado neonatal de la FQ supone un adelanto diagnóstico frente al no cribado y presenta un claro beneficio en el crecimiento y el estado nutricional. Por ello, se recomienda la inclusión del cribado neonatal de FQ en los programas de cribado neonatal de metabolopatías implantados en las diferentes CC.AA. españolas.
- Antes de la puesta en marcha de un programa de cribado neonatal de FQ se debe elaborar un protocolo de actuación donde se especifiquen detalladamente las pautas a seguir para cada una de sus etapas (información a padres, pruebas de cribado, prueba diagnóstica, protocolo de manejo y seguimiento de los niños diagnosticados, consejo genético para padres, familiares y portadores, y garantía de calidad de todo el proceso de cribado).
- Como prueba de cribado de la FQ se propone la muestra de sangre de talón tomada de forma rutinaria entre el 2º-5º día de vida del recién nacido, siempre siguiendo los protocolos específicos de calidad.
- Teniendo en cuenta que la estrategia más empleada en los programas de cribado neonatal en nuestro entorno es de una única extracción de sangre, se puede incluir como primera etapa la determinación del TIR en la muestra de sangre de talón, seguida de una prueba genética que incluya las mutaciones más frecuentes del gen CFTR en la misma muestra de sangre (TIR/ADN).

- La elección del panel de mutaciones del gen CFRT debe estar basada en su frecuencia de aparición en la población a la que va dirigido el programa y en función de su potencial para causar la enfermedad. Se recomienda cribar todas las mutaciones que presenten una frecuencia de aparición igual o superior al 0,5.
- En caso de no obtenerse el consentimiento para la realización del análisis genético, una alternativa podría ser la realización de un protocolo de determinación analítica del TIR en una segunda muestra de sangre (TIR/TIR) o la determinación de la PAP (TIR/PAP) en la muestra de sangre inicial.
- Es necesario definir el punto de corte del TIR inicial en función de la sensibilidad y especificidad definidas por el programa.
- Todos los recién nacidos con un resultado positivo en el proceso de cribado deben realizar la prueba diagnóstica del test del sudor, que se recomienda incluso si se detectan dos mutaciones del gen CFTR en el análisis genético.
- Los programas de cribado neonatal deben garantizar el acceso equitativo y universal de todos los recién nacidos (cobertura del 100%) así como la protección de la confidencialidad. Se recomienda el seguimiento en unidades de referencia que aseguren el tratamiento integral de la FQ, como requisitos fundamentales para el cumplimiento eficaz de los objetivos del programa y la obtención de los mayores beneficios posibles.
- Previamente a la puesta en marcha del cribado neonatal de la FQ se debe considerar que todos los aspectos éticos y legales sean revisados por un comité de ética asistencial. En caso de que el programa contemple trabajos de investigación, deberían también ser autorizados por un comité ético de investigación.

Summary

Introduction.

Cystic fibrosis (CF) is the most frequent severe autosomal recessive genetic disorder among the Caucasian population, with an incidence in Spain of 1/2810-3743 newborns (27-36/100000). It is a systemic disorder that mainly affects lung and pancreatic function, with a high morbidity and mortality. Life expectancy has risen in recent decades thanks to improved disease management, though there is still no curative treatment. Over 1900 CFTR gene mutations (gene for the protein CF transmembrane conductance regulator) have been detected but not all would appear to cause the disease. The most common severe mutation world-wide is $\Delta F508$. The availability of screening tests, such as immunoreactive trypsinogen (IRT) determination and CFTR gene-mutation-detection panels, have led to generalised implementation of newborn screening programmes for this disease.

Objectives

- To assess the efficacy/effectiveness and safety of newborn CF screening.
- To describe the various newborn CF screening strategies (screening protocols; screening test; diagnostic test; outcome assessment; referral units/centres; screening-programme quality assurance).

Methods

We conducted a systematic review of the scientific literature to:

- Assess the efficacy/effectiveness and safety of newborn CF screening, with the updated report issued by the Galician Health Technology Assessment Agency (avalia-t) in 2004; and
- Compile information on the implementation of newborn CF screening programmes.
- Using pre-established inclusion and exclusion criteria, our search methodology targeted all main databases. The process was completed by a general search of the official web pages of all newborn screening programmes implemented at a national or international level.

Results and discussion

- Efficacy/effectiveness and safety of newborn CF screening. A total of 4 systematic reviews and 4 observational studies were included. The available scientific evidence, based on studies of good methodological quality, indicated that early treatment yielded benefits in the nutritional status and, hence, the growth of newborns identified by newborn screening with respect to those who were clinically diagnosed. No clear benefit in pulmonary involvement was observed, however. Although observational studies indicated a certain benefit in terms of lung function, the methodological quality of such studies was not high. The adverse effects of screening (false positive results, false negative results, borderline diagnosis and detection of healthy carriers) depended on the screening strategy used. The economic evaluation data showed that the cost of the screening programme was lower than that of conventional clinical diagnosis.
- Implementation of a newborn CF screening programme. Twenty data sources were selected. Newborn CF screening programmes had no standardised protocol, with the algorithms used displaying a high degree of inter-country and even inter-regional heterogeneity. The initial screening test consisted of determining IRT levels in a heel blood sample taken from the newborn. There was no standard cut-off point for the purpose of defining positive results. The following stages of the strategy for screening for positive results were very varied and might entail:
 - » repeating the IRT determination in a second blood sample taken at 14-21 days of life (IRT/IRT);
 - » performing a genetic test on the initial blood spot sample, to identify CFTR gene mutations (IRT/DNA); and/or
 - » determining pancreatitis associated protein (PAP) levels in an initial blood sample (IRT/PAP).
- These stages differed from one programme to another, not only in terms of the cut-off points established, but also in terms of the possible combinations of such stages. The strategy chosen inevitably influenced the ultimate sensitivity and specificity of the CF screening: in general, good results were reported, with values

of 70%-100% for sensitivity and 99.4-99.9 for specificity. The CF diagnostic test is well established and consists of quantifying the concentration of chloride in sweat.

Conclusions

- Current scientific evidence indicates that early treatment yields benefits in the anthropometric development and nutritional status of newborns identified by newborn screening as compared to clinically diagnosed children. No clear benefit has been seen in the progress of pulmonary involvement.
- The screening protocol is complex, since a positive result in the initial screening test requires complementary screening tests to be performed and there is no standardised strategy. CF screening protocols depend on the specific context of each programme. Furthermore, the choice of any given protocol will depend on the programme's capacity to assume the burden of the complementary tests proposed.
- While the initial test is common to all newborn screening programmes and consists of determining IRT levels in a heel blood sample taken during the first days of life, there is no standard cut-off point. The subsequent stages differ according to the individual programmes, and can consist of a second IRT determination, PAP determination, or performance of a genetic test to detect CFTR gene mutations. The number of mutations detected will depend on the commercial kit or DNA analysis technique used.
- Parents must be properly informed of the benefits and harm of the screening programme, and in the case of strategies in which genetic tests are used, consideration must be given to other ethical and legal aspects, such as the obligatory need for informed written consent and proper genetic counselling about carrier status.
- The CF diagnostic confirmation test is the sweat test. Accurate diagnosis of CF is achieved where chloride levels exceed 60mmol/l, with CF being ruled out where such levels are under 30mmol/l. Intermediate sweat test values (30-60mmol/l) are classified as borderline results and call for special assessment and management.
- Owing to the complexity of the disease, all newborns diagnosed with cystic fibrosis should be referred for proper management and

follow-up to referral centres, which must in turn be provided with the necessary multidisciplinary teams and appropriate facilities for delivering fully-integrated health care, as well as the capability to treat and offer advice on CF-related complications.

Recommendations

- Current scientific evidence shows that newborn CF screening is a diagnostic advance on the absence of screening and yields a clear benefit in terms of growth and nutritional status. Accordingly, newborn CF screening should be included in neonatal metabolic disorder screening programmes in the respective Spanish Autonomous Regions.
- Prior to implementing a newborn CF screening programme, an action protocol must be drawn up with a detailed list of the guidelines to be followed for each of its stages (information to be given to parents; screening tests; diagnostic test; management and follow-up protocol for those children who are diagnosed; genetic counselling for parents, relatives and carriers; and quality assurance of the entire screening process).
- The proposed CF screening test is the heel blood sample routinely taken on the 2nd to 5th day of life, in strict accordance with the specific quality protocols in every case.
- Bearing in mind that the most widely used strategy in Spanish-based newborn screening programmes is that of a single extraction of blood, IRT determination in the heel blood sample can be included as the first stage, followed by a genetic test that would include the most common CFTR gene mutations in the same blood sample (IRT/DNA).
- The choice of the CFRT gene-mutation panel should be based on the mutations' frequency of appearance in the population targeted by the programme and their potential to cause the disease. All mutations registering a frequency of appearance of 0.5 or higher should be screened.
- In the event of failure to obtain consent for undertaking genetic analysis, one alternative might be to draw up a protocol for analytical determination of IRT in a second blood specimen (IRT/IRT) or determination of PAP (IRT/PAP) in the initial blood sample.

- The initial IRT cut-off point must be defined in line with sensitivity and specificity as defined by the programme.
- All newborns with a positive result in the screening process must undergo the diagnostic sweat test, which is recommended even if two CFTR gene mutations are detected in the genetic analysis.
- Newborn CF screening programmes must guarantee equitable and universal access for all newborns (100% coverage) as well as protection of confidentiality. Follow-up should be conducted at referral units that ensure fully integrated treatment of CF, as a fundamental requirement for effectively fulfilling the programme's goals and achieving the greatest benefits possible.
- Prior to implementing newborn CF screening, steps should be taken to ensure that all the ethical and legal aspects are reviewed by a health-care ethics committee. Should the programme envisage research work, this must also be authorised by a research ethics committee.

1. Introducción

La primera descripción de la fibrosis quística (FQ), o mucoviscidosis, data de los años treinta del siglo XX, cuando en primer lugar, se identificó la asociación entre la FQ congénita del páncreas y las bronquiectasias, y posteriormente se describió la anatomo-patología completa de la FQ. Es un trastorno sistémico hereditario caracterizado por una alteración de la función de las glándulas exocrinas y está asociada a una elevada morbilidad y a una esperanza de vida reducida, que se traduce en una acumulación excesiva de moco espeso y viscoso en el epitelio del sistema respiratorio y del tracto digestivo. Casi todos los pacientes desarrollan una enfermedad crónica y progresiva del aparato respiratorio e insuficiencia pancreática. En estos pacientes, la enfermedad pulmonar es la causa más frecuente de muerte y de morbilidad. En el 85% de los casos existe disfunción pancreática (exocrina o endocrina); también son frecuentes las alteraciones hepatobiliares y genitourinarias (1).

1.1. Epidemiología

La FQ está asociada a una elevada morbilidad y a una reducción de la esperanza de vida. Es la enfermedad genética autosómica recesiva letal más común en personas de raza blanca, aunque la supervivencia ha ido aumentando con el tiempo. En la década de los sesenta la supervivencia media era de solo cuatro años (2) y en la actualidad se estima que puede alcanzar los 50 años o más (3).

En el año 2011 un estudio revisó los registros de casos de FQ en diferentes países (4) y destacó la dificultad para estimar la incidencia de la enfermedad debido a diferentes factores: datos incompletos, heterogeneidad en la presentación de la enfermedad (diagnóstico tardío, diagnósticos perdidos debido a muertes precoces), errores debidos a limitaciones en el test diagnóstico (tests del sudor negativos), análisis genéticos incompletos, etc. Si bien los resultados mostraron que la incidencia varía en función de la distribución geográfica, con diferencias entre países, regiones y grupos étnicos (4).

Un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2004 (5) recogió la incidencia de FQ a nivel mundial (figura 1 y tabla 1). En Europa está bien documentada, con una media de un recién nacido afectado por cada 2000-3000 nacidos vivos (que equivale a 33-50/100 000). Algunos estudios observaron incidencias en Europa occidental de 1/2000-5000 nacidos vivos (20-50/100 000). En Reino Unido, la prevalencia de nacimientos con

FQ es de 1/2400 (42/100 000), equivalente a 300 casos por año (6). Existen poblaciones con una marcada variación regional y local, como es el caso de Francia, con una elevada incidencia en la población de origen celta de Bretaña (1/377; 265/100 000) (7) pero con una baja incidencia en el sur del país, como en el Pirineo central (1/7253; 14/100 000) (8)

En los Estados Unidos de América (EE. UU.) se presenta en 1/3500 niños (29/100 000) en la población blanca y en 1/15-17 000 (6-7/100 000) recién nacidos afroamericanos (4, 5). En los Amish de Ohio, de ascendencia holandesa, la incidencia se eleva a 1/500 (200/100 000). En Canadá se estima que 1/2500 (40/100 000) recién nacidos tiene FQ. En Latinoamérica la incidencia es intermedia, pero existe una elevada variedad racial (caucásicos, amerindios y de origen africano). La OMS muestra incidencias entre 1/3900 (26/100 000) recién nacidos en Cuba y 1/8500 (12/100 000) en México (5).

En Oriente Medio la incidencia es de 1/2560-15 876 (6-39/100 000) recién nacidos, aunque hay que tener en cuenta que la consanguinidad puede llegar al 65% (5).

En la raza asiática la FQ es rara, con una incidencia estimada en la India de 1/40 000-100 000 (1-3/100 000) nacidos vivos y de 1/100 000-350 000 (0,3-1/100 000) en Japón (5).

En España, el informe de la OMS estima que la incidencia de FQ en España es de 1/3500 recién nacidos (29/100 000) (5). Datos aportados en el II Congreso Nacional de la Asociación Española de Cribado Neonatal del año 2008 mostraron una incidencia similar con 1/3660 (27/100 000 recién nacidos (9). Diferentes estudios realizados en diversas zonas estimaron una incidencia variable, de 1/2810-3743 (27-36/100 000) recién nacidos (10, 11). Algunos autores señalan que una de cada 27 personas (3,7%) es portadora asintomática de la enfermedad (11).

Figura 1. Distribución geográfica mundial de la incidencia de la FQ.

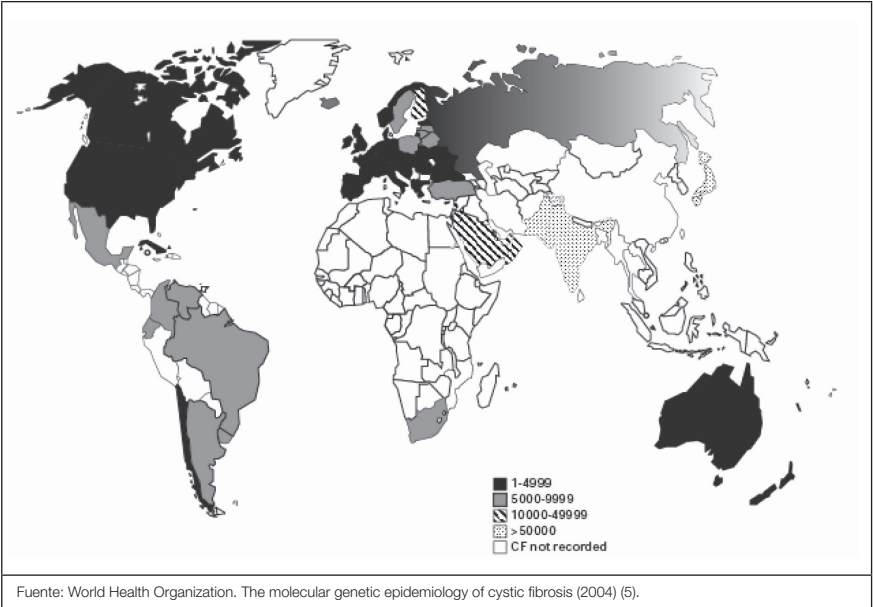


Tabla 1. Incidencia de FQ a nivel mundial

País	Incidencia	
	Casos por nº de nacimientos	Casos por 100 000 nacimientos
EUROPA		
Finlandia	1/25 000	4
Turquía	1/<10 000	<10
Suecia	1/7300	14
Polonia	1/6000	17
Irlanda del norte (Reino Unido)	1/5350	19
Federación Rusa	1/4900	20
Dinamarca	1/4700	21
Estonia	1/4500	22
Noruega	1/4500	22
Holanda	1/3650	27
Grecia	1/3500	29
España	1/3500	29
Alemania	1/3300	30
República Checa	1/2833	35
Reino Unido	1/2600	38
Italia	1/2438	41
Francia	1/2350	43
Suiza	1/2000	50
Escocia (Reino Unido)	1/1984	50
Irlanda	1/1800	56
EE. UU.	1/3500	29
AMÉRICA LATINA		
México	1/8500	12
Brasil	1/6902	14
Chile	1/4000	25
Cuba	1/3900	26
ORIENTE MEDIO		
Emiratos Árabes Unidos	1/15 876	6
Bahréin	1/5800	17
ASIA		
India	1/40 000 – 100 000	1-3
Japón	1/100 000 – 350 000	0,3-1
ÁFRICA		
Sudáfrica (población africana)	1/7056	14
AUSTRALIA	1/2500	40

Fuente: World Health Organization. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis (2004) (5).

1.2. Genética

En el año 1989 se aisló el gen responsable de la enfermedad, que se denominó gen regulador de la proteína asociada a la conductibilidad transmembrana de la FQ (gen CFTR) (12). Este gen codifica una proteína que controla el equilibrio electroquímico de la secreción de cloro y de la absorción de sodio en las membranas de las células epiteliales de las glándulas exocrinas.

La FQ es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva. Para que una persona padezca la enfermedad es necesario presentar mutaciones en ambos alelos del gen CFTR (homocigotos) y los portadores asintomáticos (heterocigotos) poseen una copia normal y otra mutada. El riesgo de tener un hijo afectado depende del genotipo de los padres, en parejas en las cuales ambos miembros sean portadores (tienen un gen CFTR mutado) el riesgo de tener un hijo con la enfermedad es de uno por cada cuatro hijos (6).

El gen CFTR codifica la proteína CFTR que se sintetiza en el núcleo y finalmente se sitúa en la membrana celular. La proteína comprende 1480 residuos aminoacídicos y funciona como un canal de cloro dependiente del adenosín monofosfato cíclico (AMPC) (13, 14). Esta proteína se ha identificado en el epitelio interno de las vías respiratorias, en las glándulas sudoríparas, páncreas, intestino, hígado, testículos, y en el plexo coroideo.

La función principal de la proteína CFTR es la regulación del transporte de los iones de cloro (Cl^-), pero también parece tener otras funciones como la participación en la absorción de sodio (Na^+). En los pulmones, la fase acuosa (*sol phase*) y la hidratación mucosa se mantienen gracias al equilibrio entre la secreción de cloro y a la absorción de sodio. En condiciones normales el gradiente osmótico, creado por el flujo de los iones de cloro, permite al agua fluir a través de la superficie de la mucosa. En los pacientes con FQ, el equilibrio electroquímico está alterado debido a las mutaciones del gen CFTR, lo que causa una reducción de la secreción de cloro y un incremento en la absorción de sodio (15, 16).

Se han descrito seis clases diferentes de mutaciones según la correlación de las mutaciones del gen CFTR con la función del canal de Cl^- (17-19):

- Clase I, provocan alteración de la síntesis de la proteína.
- Clase II, alteración del procesamiento y transporte de la misma.
- Clase III, defecto en los mecanismos de regulación de la función de la CFTR.

- Clase IV, descenso de la conductibilidad.
- Clase V, se reduce la función de los canales de la CFTR en la membrana apical.
- Clase VI, descenso de la estabilidad de la proteína y, por tanto, alteración de la función transportadora.

Según indica la base de datos de mutaciones de la FQ (20) desde el descubrimiento del gen CFTR se han identificado alrededor de 1916 mutaciones, aunque no todas parecen ser causantes de la enfermedad (21).

La mayoría de los defectos moleculares del gen CFTR son mutaciones puntuales, de las que el 42% se corresponden con mutaciones en un aminoácido (*missense mutations*), el 24% con mutaciones de cambio, pequeñas inserciones o deleciones de nucleótidos (*frame shift*), el 16% con mutaciones en una secuencia de ADN que da lugar a un codón de parada (*nonsense mutation*), el 16% con mutaciones de “corte y empalme” que causan defectos en el mRNA (*splicing mutation*) y el 2% con deleciones de un aminoácido (18).

En la tabla 2 se muestra una clasificación de las mutaciones del gen CFTR en función de su potencial para causar FQ (22).

Tabla 2. Clasificación de las mutaciones del gen CFTR en función de su potencial para causar enfermedad.

Grupo de mutación	Ejemplos
A. Causante de FQ	F508del Principalmente mutaciones “ <i>missense</i> ”, “ <i>frameshit</i> ,” “ <i>splicing</i> ” (<i>invariant dinucleotide</i>): G542X, R553X, W1282X, 2183AA>G, 3659delC, 1717-1G>A, 3120+1G>A Mutaciones “ <i>missense</i> ” que afectan de forma grave a la síntesis o funcionamiento de CFRT: G551D, N1303K, R347P 2789+5G>A, 3849+10kbC>T, 3272-26A>G, L206W ^a , D1152H ^a , (TG)13(T)5 ^a
B. Enfermedades relacionadas/ asociadas a CFTR	L206W ^a , D1152H ^a , (TG)13(T)5 ^a [R117H;(T)7], (TG)12(T)5, L997F, V562I, [R668C;G576A;D443Y], [R74W;D1270N] (TG)11(T)5 ^b , S1235R ^b
C. Relevancia clínica desconocida o no probada	Principalmente mutaciones “ <i>missense</i> ”. G622D, R170H, V938G, I125T Mutaciones “ <i>splice</i> ” generalmente aceptadas: 406-6T4C, 2752-26A>G, 3601-17T>C
D. Sin consecuencias clínicas	875+40A>G, M470V (1540A>G), I506V (1648A>G), F508C (1655T>G), 1716G>A, 2694T>G, 4002A>G, 2752-15G>C (TG)11(T)5 ^b , S1235R ^b
Fuente: Dequeker et al 2009 (22) a: mutaciones asociadas con un amplio espectro fenotípico y que podrían pertenecer tanto al grupo A como B. b: Mutaciones que podrían pertenecer tanto al grupo B como C.	

1.2.1. Distribución geográfica de las mutaciones CFTR

La mutación más frecuente a nivel mundial es la $\Delta F508$ (o F508del), en la que hay una delección de tres nucleótidos en el exón 10; el gen mutante codifica una proteína que carece de fenilalanina en la posición 508, y es el responsable del 70% de los alelos de la FQ (6).

Un informe de la OMS del año 2002 (5), sobre la epidemiología de la genética molecular de la FQ, muestra la distribución de las mutaciones CFTR causantes de esta enfermedad. Esta frecuencia fue encontrada en pacientes con FQ y no es válida para el cálculo de las frecuencias de estas mutaciones a nivel de la población general o para otras enfermedades CFTR relacionadas.

En Europa, la $\Delta F508$ es la mutación más frecuente en los enfermos de FQ, aunque con una gran dispersión geográfica y con un gradiente noroeste-sureste. Presenta una frecuencia del 70% en Europa central, norte, oeste y noreste; en Dinamarca presenta una frecuencia del 88% (hasta el 100% en las islas Feroe), en Italia del 50% y en Turquía solo del 20% (5).

Otras mutaciones relativamente frecuentes son la G542X, N1303K y G551D, que contribuyen al 10-15% de todas las mutaciones del gen CFTR que causan FQ. Las dos primeras son más comunes en los países mediterráneos. Se observan variaciones étnicas en la presentación de otras mutaciones, como la mutación 394 Δ TT en poblaciones nórdicas, la 3905insT en Suiza, la R1162X en el Noreste de Italia, y la CFTRdele2,3(2121Kb) en Europa Oriental. Las mutaciones restantes son heterogéneas o limitadas a un pequeño número de personas.

La información sobre las mutaciones en África es escasa. Los estudios realizados en países mediterráneos como Argelia y Túnez, mostraron una elevada frecuencia de mutaciones europeas como la $\Delta F508$, G542X y N1303K, aunque con diferente distribución. En África subsahariana la mutación más frecuente es la 3120+1G $\rightarrow$ A, con un 46%, se localizaron además mutaciones raras y no se observó la presencia de la $\Delta F508$ (5).

En Norteamérica, las mutaciones del gen CFTR reflejan que el origen geográfico de la población actual presentando una estrecha correlación con Europa, y en donde la mutación africana 3120+1G $\rightarrow$ A es el segundo alelo más prevalente en los pacientes afro-americanos y la segunda tras la mutación $\Delta F508$. En Canadá la mayoría de las poblaciones también reflejan una estrecha relación con la población caucásica de origen, con la particularidad

de que evidencian el origen británico y francés de la población. Existe además un descenso de la frecuencia de la mutación $\Delta F508$ de este a oeste, que probablemente esté asociado con un incremento de la diversidad étnica de la región central y occidental de la población canadiense, con un elevado número de mutaciones raras específicas de determinadas etnias.

Latinoamérica, la mutación $\Delta F508$ también es la más común, con una frecuencia que varía en función de la mayor o menor contribución caucásica en cada país (59% en Argentina, 29% en Chile). El espectro de mutaciones en las poblaciones mestizas está menos definido, con mutaciones descritas una sola vez y ausencia de las mutaciones más habituales. Por ejemplo el 15% de los alelos del gen CFTR encontrados en Colombia y el 25% en México son raros y característicos de cada país.

En Oriente Medio se comparten pocas mutaciones con otras áreas geográficas, como por ejemplo las mutaciones $\Delta F508$, N1303K, W1282X y la 3120+1G>A. La $\Delta F508$ es frecuente en el Líbano y en Israel, mientras que la 3120+1G→A es frecuente en individuos con ascendencia africana. En algunos casos las mutaciones están relacionadas con determinadas etnias o grupos religiosos, como por ejemplos tribus beduinas (I1234V), árabes musulmanes (CFTRdele2 (ins(186)), árabes cristianos (4010delTAAT) beduinos de los Emiratos Árabes y de Omán (S549R(T>G), Reino de Bahrain (548A>T) o Arabia Saudí (1548ΔG). En Asia, la frecuencia de la mutación $\Delta F508$ alcanza el 60% de los pakistaníes afectados de FQ, pero su frecuencia es menor en India (20%) y en Japón (10%).

En Oceanía la emigración histórica de europeos a esta región hace que la distribución de las mutaciones sea prácticamente la misma que en Europa.

España es una población con una elevada heterogeneidad en la distribución de las mutaciones más predominantes, con claras diferencias entre el sur, el norte y el área mediterránea (2, 23-27). Un análisis de la distribución geográfica de más de 200 mutaciones para la FQ en diversas poblaciones europeas ha detectado que la región mediterránea presenta el nivel más elevado de heterogeneidad genética (28). Un estudio realizado en España en el año 1997 (26), en el que se analizó un análisis del gen CFTR en personas con FQ, confirmó esta elevada heterogeneidad, con 75 mutaciones identificadas que representan el 90,2% de los alelos de FQ en España. De ellas, solo 10 mutaciones presentaron una frecuencia superior al 1%, que describieron el 74,2% del total de los alelos de la FQ. Las dos mutaciones más frecuentes son la $\Delta F508$ (53,2%) y la G542X (8,43%), encontraron además siete mutaciones no descritas con anterioridad (G85V, 711+3A→T, T582R, E692X,

R851L, F1074L, Q1281X) así como tres variantes del ADN en el gen CFTR, dos en las regiones intrónicas (406-112A/T, 3850-129T/C) y una en la región codificadora (741C/T) (11, 26). Estos resultados ponen de manifiesto la gran heterogeneidad de la población española y la necesidad de un análisis muy amplio para caracterizar al 90% de los alelos para la FQ. En la tabla 3 se resumen los resultados de estudios desarrollados en diversas CCAA (País Vasco, Asturias, Castilla-León y Andalucía entre los años 1992 y 2001; Galicia en el año 2008).

Tabla 3. Mutaciones más frecuentes en España (frecuencia superior al 1%).

	País Vasco (25)Q	Asturias (24)	Castilla-León (23)	Sur de España (Andalucía) (27)	Galicia (7)
Mutación	%	%	%	%	%
ΔF508	87	77,5	65,4	43,5	59,3
G542X	-	5	3,8	11,4	4,9
711+1G→T	-	-	3,8	-	2,4
R334W	-	-	-	5	-
1213delT	-	-	2,6	-	-
1341G→A	-	-	2,6	-	-
R1066C	-	-	2,6	1	-
2184insA	-	-	-	-	2,03
R1162X	-	-	-	3	2,46
2789+5G→A	-	-	1,3	2,3	-
1717-1G→A	-	-	1,3	1	-
S549R	-	-	1,3	1	-
V562I	-	-	1,3	-	-
G576A	-	-	1,3	-	-
2183AA→G	-	-	1,3	-	-
L206W	-	-	-	-	1,22
Q890X	-	-	1,3	-	-
3849+1G→A	-	-	1,3	-	-
N1303K	-	-	1,3	-	-
1881+1,6kbA→G	-	-	-	-	1,22
V232D	-	-	-	-	1,22
3860ins31	-	-	-	-	1,22
G85E	-	-	-	-	1,22
2176insC	-	-	-	-	1,22
R1066C	-	-	-	-	-
1609delCA	-	-	-	-	-
Q890X	-	-	-	-	-
R117H	-	-	-	1	-
ΔI507	-	-	-	1	-
W1282X	-	-	-	1	-
Desconocidas	-	-	-	-	5,7

Fuente: elaboración propia a partir de diferentes fuentes (7, 23-25, 27).

Un estudio publicado en el año 2006 (29) analizó 977 pacientes con FQ de Castilla-León, Cataluña e Islas Baleares con el objetivo de definir el espectro molecular de las mutaciones del gen CFTR. Emplearon dos paneles o kits comerciales que detectaban 29 y 31 mutaciones, y dos técnicas de escaneo para la completa identificación de los alelos no identificados. En la población diana estos kits detectaron un total de 23 mutaciones que supuso una tasa de detección del 76% de las mutaciones existentes, lo que permitió la caracterización completa del 59% de los pacientes. En el 36% solo se identificó una mutación y en el 5% ambos alelos no fueron identificados por los paneles comerciales. La mutación más frecuente fue la $\Delta F508$ (51,74%) seguida de la p.G542X (7,69%) (tabla 4).

Tabla 4. Prevalencia de las mutaciones del gen CFTR más frecuentes en España

Mutación	%
p.F508del #	51,74
p.G542X #	7,69
p.N1303K #	2,92
c.1811 + 1.6kbA > G	1,84
p.R334W #	1,79
p.L206W	1,64
c.711 + 1G > T #	1,58
p.Q890X	1,43
p.R1162X #	1,28
c.2789 + 5G > A #	1,23
p.R1066C	1,18
p.I507del #	1,07
c.1609delCA	0,92
c.712-1G > T	0,92
c.3272-26A > G	0,92
c.2183AA > G #	0,82
p.G85E #	0,77
c.2869insG	0,77
p.W1282X #	0,77
p.V232D	0,71
p.A1006E *	0,61
c.2184insA	0,56
p.K710X	0,56
TOTAL (n = 23)	(83,72)
Fuente: Alonso M, et al 2007 (29)	
* El alelo complejo [p.A1006E; p.V562I; IVS8-6(5T)]	
# CF mutaciones identificadas con el "Celera Diagnosis Cystic Fibrosis v2 genotyping assay" y el "Inno-Lipa CFTR12, CFTR17 + Tn"; que detectan 31 y 29 mutaciones respectivamente.	

Doce mutaciones presentaron un porcentaje alrededor del 1% y 18 necesitaron estudios genéticos adicionales para lograr un nivel de detección general del 80%. Cincuenta y una mutaciones (42%) solo fueron observadas una vez (29).

En el anexo 1 se muestran diferentes kits o paneles comerciales y las mutaciones que detectan.

1.2.2. Relación entre el genotipo y el fenotipo

La relación entre las mutaciones del gen CFTR y los síntomas de la FQ son complejos y variables, ya que existen muchas mutaciones y grados de intensidad de la enfermedad. En ocasiones, los síntomas pueden ser menores y pasar desapercibidos durante mucho tiempo (13). La existencia de esta amplia heterogeneidad de fenotipos puede deberse a distintos factores como el genotipo CFTR (copia de los dos genes CFTR que porte el individuo), genes modificadores (genes que afectan a otros genes o la expresión fenotípica) y factores ambientales en los que se incluirían también los efectos del tratamiento (19). En general, la funcionalidad pulmonar, la edad de inicio de la enfermedad, y la cantidad de sal de cloruro en el sudor, están relacionadas con un determinado genotipo.

En cuanto a la correlación entre genotipo y fenotipo, aproximadamente la mitad de los pacientes afectados de FQ son homocigotos para la mutación $\Delta F508$. Estos homocigotos $\Delta F508$ presentan una forma clásica de la enfermedad con un incremento de los electrolitos en el sudor, insuficiencia pancreática y patología pulmonar obstructiva. Algunos datos indican que esta mutación tiene una frecuencia de aparición en los casos del 66%, siendo el 40% de estos pacientes heterocigotos con esta mutación en un alelo y con otra diferente en el otro alelo (18).

Algunos autores postulan que el grado de expresión del fenotipo de la FQ podría estar relacionado con la presencia de mutaciones “leves” o “graves”. También se ha sugerido que una mutación grave podría traducirse en un fenotipo grave si estaba presente en su estado homocigótico o en combinación con otra mutación grave (6). La correlación entre la reducción del nivel funcional de la proteína CFTR y el fenotipo se ha estudiado para estimar su potencial para causar enfermedad en el páncreas y en el pulmón (tabla 5). Los individuos heterocigotos expresan el 50% del gen normal CFTR y no presentan, fenotípicamente, la enfermedad.

Tabla 5. Relación del nivel funcional de CFTR y órganos afectados.

Mutación	Órganos afectados				
	CFTR funcional (%)	Vasos deferentes	Glándulas sudoríparas	Pulmón	Páncreas
Normal/mutación	50	-	-	-	-
5T/5T polimorfismo con tipo normal	10	+	-	-	-
R117H en 7T	±4-5	++	-	+/-	-
A455E	±4	++	+/-	+/-	-
3849+10kb C a T	±4	+/-	-	+/-	-
R117H en 5T	±1	++	+	+	-
G551D	<1	++	++	++	++
DF508	<1	++	++	++	++
G52X	<1	++	++	++	++

Fuente: Pilewski et al 1999 (30).
FQ: fibrosis quística; CFTR: regulador de la conductibilidad transmembrana de la FQ; ++: comienzo temprano de la enfermedad, normalmente grave; +: comienzo tardío o enfermedad leve; +/-: enfermedad leve o clínicamente insignificante; -: función normal.

1.3. Etiopatogenia

La base de la FQ radica en la funcionalidad de la proteína CFTR. Las mutaciones en el gen que codifica esta proteína producen un defecto del transporte iónico, que se caracteriza por una impermeabilidad al cloro en las membranas apicales de las células epiteliales, y por un incremento en la reabsorción de agua y sodio desde su luz, mientras permanecen intactos los canales del cloro activados por el calcio. Esto se traduce en unas secreciones de elevada viscosidad, insuficientemente hidratadas, que pueden obstruir los conductos de los órganos afectados. La anormalidad iónica se refleja por un aumento de la diferencia de potencial bioeléctrico entre las células epiteliales y la sangre (2).

Para que exista una afectación orgánica en la FQ se deben dar una combinación de al menos tres factores: el genotipo (tipo de mutación del gen CFTR), la alteración de la secreción epitelial mediada por el canal del cloro (que se asocia a la proteína CFTR) y las características anatómicas y fisiológicas específicas de los órganos afectados (2).

Pulmón. Diferentes estudios evidencian que los pulmones son histológicamente normales en el momento del nacimiento. Es probable que la lesión pulmonar comience tras la obstrucción difusa de las vías respiratorias de pequeño calibre por secreciones mucosas demasiado espesas. Las secreciones de moco denso provocan una limpieza deficiente de las vías respiratorias que da lugar a un hábitat ideal para la colonización bacteriana y

la infección pulmonar posterior. La obstrucción y la infección conllevan el desarrollo posterior de bronquiolitis y tapones mucopurulentos en las vías aéreas. Actualmente, se concede mayor importancia al papel que ocupa la inflamación por sí misma en el proceso de lesión pulmonar (incluso en ausencia de infección) y que, además, progresa durante toda la vida. Cuando el proceso pulmonar avanza, las paredes bronquiales se hacen más gruesas, la vía respiratoria se satura de secreciones viscosas y purulentas, se desarrollan áreas de atelectasia y aparecen adenopatías hiliares. La hipoxemia crónica induce la hipertrofia muscular de las arterias pulmonares, lo que ocasiona hipertensión pulmonar e hipertrofia cardíaca derecha (31, 32).

Cuando se producen infecciones en las primeras etapas de la enfermedad, el patógeno que se aísla con mayor frecuencia en la vía respiratoria es el *Staphylococcus aureus*, pero a medida que la FQ progresa, aumenta la proporción de cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (más del 90%). Existe una variante mucoide de *Pseudomonas* que muestra una asociación especial con la FQ. El 7% de los pacientes adultos están colonizados por *Burkholderia cepacia*, lo que se asocia a un rápido deterioro pulmonar. También pueden estar implicados otros gérmenes, tales como *Haemophilus influenzae*, micobacterias atípicas, hongos, etc. (1, 13, 33).

Aparato digestivo. Los efectos de la FQ sobre el aparato digestivo son diversos.

En el páncreas exocrino se ha detectado la proteína CFTR, tanto en las células acinares como en los conductos proximales. En la FQ, la disfunción del canal del cloro altera la secreción de agua y bicarbonato, con la consiguiente acidificación e insuficiente hidratación de las secreciones acinares ricas en proteínas, que se hacen viscosas y pueden formar tapones proteicos en los conductos, con posterior destrucción de las células acinares, lo que da lugar a fibrosis pancreática y destrucción de casi todo el tejido pancreático. Al no existir CFTR en los islotes de Langerhans, la afectación de éstos se produce de forma indirecta por la fibrosis y las alteraciones adyacentes (2).

A nivel del intestino delgado, se produce un moco espeso. Las secreciones duodenales son viscosas y contienen un mucopolisacárido anormal (34). La hiperviscosidad del moco lo hace resistente a la digestión de la tripsina y facilita la lesión de la mucosa con la que contacta, lo cual permite una absorción excesiva de agua en el íleon distal. La relación entre las vellosidades intestinales y las criptas puede alterarse en algunos pacientes, y la gruesa capa de moco puede ocluir los orificios de las criptas, de forma que se impide la secreción de agua y se retarda el paso del quimo espeso. Presumiblemente,

este, podría adherirse a la mucosa intestinal actuando como desencadenante de una invaginación intestinal, que se localiza con mayor frecuencia a nivel ileocólico. (1, 35).

La litiasis biliar en la FQ puede deberse a la secreción biliar espesa. Este mecanismo también puede tener sus implicaciones en la génesis de la hepatopatía en estos enfermos (2, 35).

Glándulas sudoríparas. Los pacientes con FQ secretan una cantidad casi normal de sudor hacia el acino glandular, pero las células epiteliales ductales son incapaces de absorber el NaCl del sudor a su paso por el conducto glandular.

1.4. Clínica

La FQ se caracteriza por problemas progresivos en el sistema respiratorio y en el tracto digestivo, incluyendo enfermedades del hígado y diabetes mellitus. Está asociada además a problemas de fertilidad en ambos sexos, especialmente en varones. Las manifestaciones clínicas generales se presentan en los primeros años de vida, aunque pueden existir formas leves de diagnóstico tardío (6, 36, 37). En la tabla 6 se resumen las manifestaciones clínicas más frecuentes de la FQ.

1.4.1. Aparato respiratorio

Más del 50% de los pacientes presenta clínica respiratoria, con alteraciones de la función pulmonar de diferente intensidad, pudiendo verse afectados todos los niveles de las vías respiratorias. Los síntomas más frecuentes son tos y respiración sibilante crónicas asociadas a infecciones pulmonares crónicas o recidivantes.

Las manifestaciones clínicas más comunes son los episodios de obstrucción bronquial que se inician precozmente en la vida infantil. El síntoma más frecuente es la tos, que suele ir acompañada de expectoración, náuseas, vómitos y trastornos del sueño. La afectación aguda y crónica del parénquima pulmonar produce fibrosis extensa y cambios en la mecánica del pulmón y de las vías respiratorias. Las lesiones pulmonares evolucionan hacia la insuficiencia respiratoria y hacia el “*cor pulmonale*”, que constituyen las causas de muerte más frecuentes en los pacientes con FQ (13). También puede producirse afectación de la vías aéreas superiores como sinusitis crónica o recidivante, así como poliposis nasal (11). En general, más del 95% de los

pacientes fallece por complicaciones como resultado de una infección pulmonar.

1.4.2. Aparato gastrointestinal

La enfermedad gastrointestinal grave suele ser la característica patológica inicial en la fibrosis quística.

Íleo meconial: es una obstrucción intestinal debida a la presencia de meconio muy denso que se adhiere a la mucosa del íleon terminal. El íleo meconial es casi siempre una manifestación precoz de la FQ y se adhiere a la mucosa intestinal y causa la obstrucción del íleon terminal. Distal a la obstrucción, el colon es estrecho y contiene meconio seco. Este colon relativamente vacío y de pequeño diámetro recibe el nombre de "microcolon". La FQ puede asociarse también a un retraso de la expulsión neonatal de meconio o a un síndrome del tapón meconial (forma transitoria de obstrucción intestinal distal secundaria a la presencia en el ano o en el colon de uno o varios tapones de meconio espeso) (2, 6). A nivel esofágico, se puede producir reflujo más frecuente en los pacientes con FQ mayores de cinco años, esofagitis péptica o varices esofágicas

La intususcepción, penetración de un segmento del tubo digestivo en otro, generalmente situado por debajo. Puede causar obstrucción y estrangulación del intestino. La mayoría se inician de forma aguda con dolor abdominal intermitente, intenso, aunque algunos pacientes aquejan síntomas leves durante meses antes de ser diagnosticados.

La insuficiencia pancreática produce mala absorción de grasa y proteínas. Se suele manifestar en las primeras etapas de la vida y puede ser progresiva. La esteatorrea (presencia de una cantidad excesiva de grasas en las heces) es la más importante manifestación clínica, y afecta al estado nutritivo, al desarrollo y a la absorción de micronutrientes y vitaminas liposolubles. Se manifiesta como deposiciones frecuentes de heces voluminosas, malolientes y de aspecto oleoso. Los pacientes con frecuencia aquejan meteorismo. Sólo un 15% de los adolescentes y los adultos (excepcionalmente en niños) pueden presentar episodios de pancreatitis aguda. En los pacientes con insuficiencia pancreática manifiesta, sólo algún caso aislado ha cursado con pancreatitis aguda, debido a la escasa producción de enzimas. El 80% de las pancreatitis crónicas en la FQ cursan sin calcificaciones (2, 6).

La afectación hepatobiliar es frecuente en los pacientes adultos y, en estos, es la segunda causa más común de mortalidad, después de la enferme-

dad pulmonar. Pueden existir colestasis crónica, inflamación, fibrosis e incluso cirrosis. En los adolescentes y adultos se puede encontrar una cirrosis biliar multilobular con varices e hipertensión portal. Además, son frecuentes los trastornos de las vías biliares extrahepáticas (38). Los pacientes con FQ pueden tener colelitiasis, con frecuencia en vesículas pequeñas (microvesículas) (2).

Los pacientes adultos desarrollan una *diabetes mellitus* insulino-dependiente, por destrucción de las células que producen la insulina en el páncreas. Se pueden detectar alteraciones subclínicas del metabolismo de la glucosa en un número de personas considerablemente elevado (1, 39).(2, 6).

Malnutrición. La nutrición es un aspecto fundamental a vigilar en los pacientes con FQ, especialmente en niños, y se ha constatado una asociación entre deterioro de la función pulmonar, supervivencia y estado general. Entre los factores que pueden contribuir a la malnutrición están (6, 35):

- el grado de esteatorrea y de creatorrea en función de la gravedad de la insuficiencia pancreática;
- la gravedad de la enfermedad respiratoria;
- la cantidad y calidad de macronutrientes ingeridos;
- la deficiencia de micronutrientes;
- la pérdida de ácidos biliares asociada a la esteatorrea;
- la hepatopatía y la diabetes mellitus.

En función del grado de la enfermedad, los niños pueden presentar un desarrollo insuficiente, con retraso en la ganancia de peso y estatura. En los lactantes que no sufren íleo meconial, la FQ suele comenzar por un retraso en la recuperación del peso al nacimiento y por una ganancia de peso insuficiente hacia la 4^a-6^a semanas de edad (13).

1.4.3. Afectación del aparato genitourinario

Los varones con FQ suelen ser estériles debido a la ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes (ACBVD) o a su atrofia (6), lo que produce azoospermia (falta de producción de espermatozoides) y disminución del volumen eyaculado. La ACBVD se manifiesta cuando la actividad residual

de la proteína CFTR es menor del 10%. Parece que el aparato reproductor masculino es el más sensible a los defectos de la función de la proteína CFTR. Los pacientes con ACBVD pueden ser diagnosticados como enfermos de FQ con esa única manifestación fenotípica. La maduración sexual también es más tardía (en promedio dos años más tarde) que en niños sanos (11).

En las mujeres la presencia de un moco espeso en el tracto genital puede afectar a la fertilidad (6). Algunas niñas pueden desarrollar amenorrea e infertilidad, aunque la mayor parte de las mujeres con FQ pueden concebir y tener hijos sanos. Los riesgos maternos y fetales dependen de la gravedad de la enfermedad pulmonar y de sus complicaciones (1, 40).

1.4.4. Alteraciones de la función de las glándulas sudoríparas

En el sudor de los pacientes con FQ están elevados los niveles de sodio, potasio y cloruros, con concentraciones de cloruro superiores a 70 mmol/l y de sodio superiores a 60 mmol/l. La pérdida de electrolitos puede dar lugar a una significativa disminución de sales, sobre todo en los niños pequeños. Durante los meses cálidos o cuando el paciente tiene fiebre, la sudoración excesiva puede dar lugar a episodios de deshidratación hipotónica e insuficiencia cardíaca. La formación de cristales de sal y el gusto salado de la piel son signos muy sugestivos de FQ (1).

1.4.5. Complicaciones en otros órganos

Los pacientes con FQ se deshidratan con facilidad por la eliminación de sal en los conductos sudoríparas a causa del calor. También padecen con más frecuencia osteoartropatía, cálculos renales y osteoporosis.

Tabla 6. Manifestaciones clínicas de la FQ

Manifestación clínica	%
Infertilidad en varones	95%
Insuficiencia pancreática	62,0%
Síntomas respiratorios agudos o persistentes (Infecciones respiratorias persistentes o de repetición, como neumonías; accesos de tos o sibilancias, etc.).	50,5%
Retraso en el crecimiento (falta de progreso de peso y talla); pérdida de peso.	42,9%
Deposiciones anormales (abundantes y grasosas). Heces pálidas o color arcilla y con olor fétido o heces flotantes.	35,0%
Reflujo gastro-esofágico	25%
Prolapso rectal	3-20%
Íleo meconial (obstrucción intestinal en el neonato por ausencia de motilidad intestinal) en las primeras 24-48 horas de vida.	10-18%
Colelitiasis	12,0%
Diabetes mellitus	10,0%
Anormalidades en los electrolitos (sodio y cloro sanguíneos).	5,4%
Enfermedades del hígado (ictericia, cirrosis).	4-5%
Pólipos nasales y sinusitis	2,0%
Invaginación intestinal	1,0%
Otros signos y síntomas menos frecuentes: piel salada, tendencia a la fatiga, etc.	1-2%
Fuente: Paz-Valiñas L., García-Vega FJ. 2004 (10).	

1.5. Diagnóstico

El diagnóstico de la FQ se basa en la combinación de criterios clínicos y la función anormal de la proteína CFTR según se demuestra mediante pruebas de sudor, determinaciones de la diferencia de potencial nasal y análisis de las mutaciones del gen CFTR.

La prueba del sudor es considerada el “gold estándar” en el diagnóstico de la FQ. Una concentración elevada de cloruro en el sudor es un dato casi patognomónico de FQ. La concentración de cloruro (y sodio) en el sudor varían con la edad, pero en los adultos una concentración de Cl⁻>70 mmo/l permite distinguir a la FQ de otras neumopatías. En recién nacidos valores superiores a 60 mmol/l es diagnóstico de FQ. Ver el apartado 6.5 específico de diagnóstico de la FQ.

1.6. Tratamiento

El hecho de que no exista actualmente un tratamiento curativo para la enfermedad, conlleva el planteamiento de otros retos como el de preservar la

función pulmonar y el estado nutricional del mayor número posible de niños, maximizando el beneficio de los tratamientos actuales (1). Debido a que el daño pulmonar ocurre a edades muy tempranas, incluso en aquellos niños asintomáticos, el cribado neonatal podría permitir el diagnóstico precoz y, por tanto, optimizar los resultados del tratamiento (3).

1.6.1. Tratamiento de la neumopatía

Los dos pilares del tratamiento respiratorio son la eliminación de las secreciones respiratorias, y la prevención y tratamiento de las infecciones respiratorias, responsables de las reagudizaciones del cuadro respiratorio. Las técnicas tradicionales para eliminar las secreciones pulmonares son ejercicios respiratorios, máscaras faciales con válvulas unidireccionales y puño-percusión del tórax. El empleo periódico de estas maniobras es eficaz para conservar el funcionamiento pulmonar.

Un avance importante ha sido el uso de soluciones salinas hipertónicas inhaladas (7%), que han demostrado, en estudios a corto plazo, su eficacia para restablecer la eliminación de moco y la función pulmonar, y para reducir las exacerbaciones agudas a largo plazo (un año). La solución salina hipertónica es segura pero provoca broncoconstricción en algunos pacientes, que se previene al administrar broncodilatadores al mismo tiempo. Se están realizando estudios para determinar si la solución salina hipertónica inhalada debiera constituir el tratamiento fundamental de todos los pacientes con FQ.

Se están utilizando y diseñando nuevos fármacos para incrementar la eliminación de moco. Un complemento importante para la eliminación de las secreciones es la ADNasa humana recombinante, que degrada el ADN concentrado en el esputo de los pacientes con FQ, aumenta el flujo de aire cuando se administra a corto plazo y prolonga el tiempo entre las exacerbaciones pulmonares. Se están llevando a cabo ensayos clínicos de medicamentos experimentales destinados a restablecer el contenido de sal y agua de las secreciones, pero hasta el momento no están disponibles para uso clínico.

Los antibióticos se utilizan para tratar las infecciones respiratorias. Su elección se realiza en función de los resultados del cultivo de esputo.

En lactantes con infección, el tratamiento oportuno con antibióticos erradica durante periodos prolongados la *P. aeruginosa*. En los pacientes de mayor edad con infección documentada, la finalidad terapéutica es suprimir

la proliferación bacteriana. Se suele emplear azitromicina y aminoglucósidos inhalados. Las “exacerbaciones leves” según se definen por la intensificación de la tos y la producción de moco, se tratan con antibióticos orales adicionales. Los tratamientos orales que se utilizan para erradicar el *Staphylococcus* son una penicilina semisintética o una cefalosporina. La ciprofloxacina oral reduce los recuentos bacterianos de *Pseudomonas* y controla los síntomas, pero su utilidad clínica es limitada por la aparición de resistencias. Por consiguiente, a menudo se combina con un antibiótico inhalado (tobramicina o colistina)

Las exacerbaciones más graves, o las originadas por bacterias resistentes a antibióticos orales, requieren tratamiento antibiótico intravenoso, que puede administrarse tanto en el medio hospitalario como de forma ambulatoria. Por lo general se utilizan dos medicamentos con diferentes mecanismos de acción (p. ej., una cefalosporina y un aminoglucósido) para tratar *P. aeruginosa* y minimizar la aparición de resistencias. Habitualmente se asocian antibióticos con actividad frente a *Staphylococcus* o *H. influenzae*.

Otros fármacos útiles en el tratamiento de los procesos respiratorios son los agonistas beta-adrenérgicos inhalados, los glucocorticoides orales y el tratamiento antiinflamatorio.

Diversas complicaciones pulmonares requieren intervenciones terapéuticas de urgencia: la atelectasia (solución salina hipertónica inhalada, fisioterapia pulmonar y antibióticos), el neumotórax que abarcan menos del 10% del pulmón (sondas de pleurostomía para expandir el pulmón colapsado), la hemoptisis masiva (embolización de la arteria bronquial).

Las complicaciones más graves son la insuficiencia respiratoria y el “cor pulmonale”. El tratamiento de elección en estos procesos es el tratamiento médico energético de la insuficiencia respiratoria y el aporte de O₂. El único tratamiento definitivo de la insuficiencia respiratoria terminal en la FQ es el trasplante de pulmón. La supervivencia a los dos años supera 60% y los fallecimientos en los trasplantados son consecuencia fundamentalmente de rechazo del injerto, a menudo con bronquiolitis obliterante. Los pulmones trasplantados no presentan un fenotipo específico de FQ.

1.6.2. Tratamiento de la enfermedad digestiva

El mantenimiento de una nutrición adecuada es vital para la salud de los pacientes con FQ. La mayoría (>90%) de estos pacientes se benefician del

tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas (lipasa). También son necesarios los suplementos de vitaminas liposolubles, en particular, E y K.

La hiperglucemia o la diabetes mellitus se manifiesta casi siempre en el adulto y generalmente requiere tratamiento con insulina.

Para el tratamiento de la obstrucción intestinal aguda, se utiliza megadiatrizoato u otros materiales hipertónicos de contraste radiológico, administrados por enema en el íleon terminal. Para el control de los síntomas se recomiendan el ajuste de las enzimas pancreáticas y el uso de soluciones de sal que contengan elementos osmóticamente activos, por ejemplo, propilenglicol.

El tratamiento de la colestasis hepática con ácido ursodesoxicólico se inicia cuando se triplican la fosfatasa alcalina y la gammaglutamiltranspeptidasa, pero no se ha demostrado que este tratamiento modifique la evolución de la hepatopatía. En los pacientes con FQ que padecen hepatopatía terminal el tratamiento es el trasplante.

1.6.3. Terapias en investigación

Por el momento no hay tratamiento curativo para la FQ, pero desde que se identificó el gen CFTR, su reorientación ha cambiado radicalmente. Las investigaciones se centran en terapias a nivel génico, como en la transferencia del gen normal a células de diferentes tejidos de los pacientes con FQ. Esta actuación genética permitiría revertir las anormalidades biológicas derivadas de las mutaciones de los dos genes CFTR parentales (3, 41).

En los últimos años las investigaciones se han centrado en la corrección de los defectos que presenta la proteína CFTR. Se están desarrollando ensayos en los que se emplean nuevos fármacos, denominados correctores de la proteína CFTR, que pretenden que la proteína sea funcional. Recientemente se han publicado estudios que apuntan resultados efectivos con este tipo de terapias especialmente si son administradas de forma temprana antes de que se produzca un daño pulmonar importante (42).

1.7. Pronóstico

La evolución de la FQ es muy variable y depende en gran medida del tipo de mutación y del grado de afectación pulmonar y pancreática. El deterioro es inevitable y lleva a la muerte del paciente, en general por una combinación

de insuficiencia respiratoria y “cor pulmonale”, o por otras complicaciones como neumonías o neumotórax. Debido a los avances en el tratamiento, más de 41% de los pacientes alcanza la madurez (18 años o más) y el 13% sobrevive después de los 30 años. La esperanza media de vida para los enfermos de CF es >41 años (1). Para la población nacida en los años 2000-2003 se estima alrededor de los 50 años (3). La supervivencia a largo plazo es notablemente mejor en los pacientes que no desarrollan insuficiencia pancreática. En los últimos cinco decenios, el pronóstico ha mejorado de manera evidente, gracias a la instauración de un tratamiento intensivo antes de que aparezcan las alteraciones pulmonares irreversibles. En este aspecto la detección de la enfermedad de forma precoz jugaría un papel fundamental.

2. Programas de cribado

La medicina preventiva actúa fundamentalmente a dos niveles, la prevención primaria y la secundaria. La prevención primaria tiene por objeto disminuir la probabilidad de que la enfermedad llegue a producirse, es decir, pretende reducir su incidencia, para lo que debe actuar en el período prepatogénico de la evolución natural de la enfermedad. La prevención secundaria pretende interrumpir la progresión de la enfermedad mediante un tratamiento precoz en la etapa presintomática, lo que debe mejorar su pronóstico (43, 44).

Los programas de cribado son una estrategia de prevención, generalmente secundaria. El cribado se puede definir como la aplicación de procedimientos de selección a personas asintomáticas, con el objeto de identificar a aquellas con mayor riesgo de padecer una determinada enfermedad o factor de riesgo. Una prueba de cribado no es una prueba diagnóstica y las personas con resultado positivo deberán someterse a nuevas pruebas que confirmen o descarten la presencia de la enfermedad (pruebas de confirmación diagnóstica) (45).

Los beneficios del cribado solo se van a producir en una pequeña proporción de personas en las que se va a detectar la enfermedad en la fase asintomática, mientras que las personas sanas que se someten a pruebas de cribado no obtienen ningún beneficio. El cribado también lleva asociados efectos negativos, que pueden afectar tanto a las personas sanas como a las que presentan la enfermedad. Estos efectos adversos pueden deberse al procedimiento (molestias, dolor, infección) o al resultado de la prueba de cribado (efectos adversos asociados a un resultado falso negativo o a un resultado falso positivo, el sobre-diagnóstico o el sobretratamiento).

Cualquier programa de cribado deberá asegurar que el beneficio en la población objeto del mismo sea superior a los daños que pudiera ocasionar (44), ya que hay que tener en cuenta que la mayoría de las personas que acuden al mismo están sanas, beneficiándose únicamente una pequeña proporción y sufriendo daño todas las que reciben un diagnóstico equivocado (6). Por todo ello, en los programas de cribado deberá existir una evidencia firme de que el diagnóstico precoz y el tratamiento posterior proporcionarán mayores beneficios que posibles daños (46).

Wilson y Jungner desarrollaron los principios para la puesta en marcha de un programa de cribado en 1968 (47). Estos criterios siguen vigentes en

la actualidad, aunque el Comité Nacional de Cribado del Reino Unido (UK National Screening Committee) añadió nuevos criterios de evaluación de la viabilidad, efectividad e idoneidad de los programas de cribado (tabla 7) (48).

Antes de la implantación de un programa de cribado habría que evaluar su eficacia, factibilidad y coste-efectividad y definir la población objetivo, el sistema de invitación, la prueba de cribado, las pruebas de confirmación diagnóstica, las medidas terapéuticas, el protocolo de seguimiento de los enfermos y el sistema de evaluación del programa. El programa debe garantizar la atención adecuada en todas las fases del cribado.

Tabla 7. Criterios para la puesta en marcha de un programa de cribado

Enfermedad	• Debe ser un problema de salud importante. • Deben conocerse suficientemente la epidemiología y la historia natural de la enfermedad (desde su periodo de latencia hasta que se manifiesta) y debe existir un factor de riesgo detectable, un marcador de la enfermedad y un periodo de latencia o un estadio sintomático precoz. • En la medida de lo posible, deberían haberse puesto en marcha todas las intervenciones coste-efectivas de prevención primaria. • Si los portadores de una mutación son identificados como resultado del cribado, la evolución de estos pacientes deberá ser conocida, incluyendo las implicaciones psicológicas.
Prueba de cribado	• Debe existir una prueba sencilla, segura, precisa y válida. • Los posibles resultados de la prueba o test en la población diana deben ser conocidos y el punto de corte debe estar establecido. • La prueba debe ser aceptable para la población. • Debe existir un protocolo consensuado sobre el procedimiento de confirmación diagnóstica de las personas con un resultado positivo y sobre las opciones de las que disponen. • Si la prueba está dirigida a detectar mutaciones y no se pueden detectar todas las posibles mutaciones, deben exponerse con claridad los criterios utilizados para seleccionar el subgrupo de mutaciones que se van a cribar.
Tratamiento	• Debe existir un tratamiento o intervención efectivos para los pacientes identificados en el cribado, con evidencia de que el tratamiento precoz consigue mejores resultados que el tratamiento en una fase posterior. • Debe existir un protocolo consensuado, basado en la evidencia científica, acerca del tratamiento apropiado y a qué personas se debe ofrecer. • El tratamiento de la enfermedad y los efectos en los pacientes deben ser optimizados en todos los niveles de la atención sanitaria.

Programa de cribado	• Debe existir evidencia, procedente de ensayos clínicos aleatorios controlados bien diseñados, de la eficacia del programa de cribado para reducir la mortalidad o la morbilidad. Cuando el objetivo del cribado únicamente es dar asesoramiento a la persona para realizar una “elección informada” (p.e.: cribado de síndrome de Down o de portadores de FQ) debe existir evidencia, basada en estudios de alta calidad, de que la prueba de cribado mide los riesgos con exactitud. La información que se proporciona sobre la prueba y sus resultados debe ser útil y fácilmente comprensible para las personas que participan en el cribado. • Debe existir evidencia de que la totalidad del programa de cribado (pruebas de cribado y de confirmación diagnóstica, tratamiento/intervención) es aceptable clínica, social y éticamente, tanto para los profesionales como para la población general. • El beneficio del programa de cribado deberá ser más importante que los daños físicos y psíquicos (causados por las pruebas de cribado y de confirmación diagnóstica, y el tratamiento). • El coste-oportunidad del programa de cribado debe estar económicamente equilibrado en relación con el gasto total del Sistema de Salud. Para evaluar este criterio debe usarse evidencia obtenida en análisis de coste-beneficio o de coste-efectividad y tener en cuenta el uso real de los recursos disponibles. • Deben haberse considerado todas las demás opciones de manejo de la enfermedad (ej. mejora de tratamiento, prestación de servicios de otro tipo) para garantizar que, con los recursos disponibles, no podrían ponerse en marcha otras intervenciones más coste-efectivas ni aumentar las intervenciones usadas en la actualidad. • Debe existir un protocolo para dirigir y monitorizar el programa de cribado con unos estándares de garantía de calidad consensuados. • Antes del inicio del programa de cribado debe disponerse de personal e instalaciones adecuados para realizar la prueba de cribado, el diagnóstico, el tratamiento y la gestión del programa. • Deben tenerse en cuenta todas las necesidades de manejo de la enfermedad para asegurar que el programa no se salga del presupuesto. • Debe existir información basada en la evidencia explicando las consecuencias del cribado (pruebas de cribado y de confirmación diagnóstica, tratamiento, etc.) a disposición de los potenciales participantes, para ayudarles a tomar una decisión informada. • Debe preverse la posible presión pública para ampliar los criterios de elegibilidad, para reducir los intervalos de cribado y para aumentar la sensibilidad de las pruebas. Las decisiones sobre estos parámetros deberán justificarse científicamente ante la población general. • Si el cribado se realiza para detectar una mutación, el programa debe ser aceptable tanto para las personas que vayan a ser identificadas como portadoras, como para sus familiares.
Fuente: UK National Screening Committee. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of screening programme 2011 (48).	

En esta ampliación de los criterios para la implementación de un programa de cribado, ya se introduce el concepto de cribado genético y las consecuencias de la incorporación de pruebas de detección de mutaciones genéticas, como la imposibilidad de detectar todas las mutaciones asociadas a una enfermedad, el significado del hallazgo de ciertas mutaciones, la repercusión psicológica sobre las personas y sus familias, así como la aceptación del programa por parte de los sujetos potencialmente portadores de una determinada mutación (48).

2.1. Programa de cribado neonatal. Requisitos

Los programas de cribado neonatal presentan unas características especiales ya que el programa accede a toda la población de recién nacidos y la incidencia de los trastornos endocrinometabólicos es muy baja. Por tanto, la inmensa mayoría de niños no va a recibir ningún beneficio por haber participado en el programa. Por otra parte, la decisión de participar en el programa de cribado la toman los padres del recién nacido, o el tutor legal. Los participantes no son conscientes de que están siendo cribados, por lo que no participan libremente, ni sufren la angustia o estrés que puede generar la incertidumbre de poder padecer una determinada enfermedad. En este caso, son los padres los que pueden sufrir potenciales daños como la ansiedad de poder tener un hijo con la enfermedad o que sea portador de una mutación. Por este motivo se deberá proporcionar tanto consejo genético como apoyo psicológico a todas las personas implicadas.

El programa de cribado debe asegurar la detección precoz y la derivación de todos aquellos recién nacidos que pueden tener un elevado riesgo para confirmar la presencia de la enfermedad, poder instaurar un tratamiento precoz y mejorar así su pronóstico. También es esencial minimizar los efectos adversos del cribado incluyendo la ansiedad de los padres, la información incorrecta, las investigaciones y tratamientos innecesarios.

En el año 2006, se publicó un informe del *American College of Medical Genetics* (ACMG) (49) en el que, se realizó un análisis de la literatura científica sobre la efectividad del cribado neonatal, se recopiló la opinión de expertos y se establecieron una serie de principios y recomendaciones para su puesta en marcha:

- El cribado neonatal universal es responsabilidad de los Servicios de Salud Pública para mejorar la salud de los niños afectados.

- El desarrollo del programa de cribado debe estar dirigido en primer lugar a proporcionar la mejor atención posible del recién nacido afectado y de forma secundaria hacia los intereses de los niños no afectados, familiares, profesionales de la salud y población en general.
- El cribado neonatal es más que la prueba de cribado. Es un proceso integral y coordinado, que comprende la educación sanitaria, el cribado, el seguimiento, el diagnóstico, el tratamiento y el manejo del paciente, y la evaluación del programa.
- Debe existir una estrecha relación entre los diferentes niveles asistenciales implicados en la atención del recién nacido (programa de cribado, Atención Primaria, Atención Especializada, etc.) para garantizar la confirmación del resultado de la prueba de cribado, y el seguimiento y la atención adecuados de los recién nacidos afectados.
- La recomendación de incluir una patología en un programa de cribado neonatal debe basarse en la evaluación de la evidencia científica y en la opinión de expertos.
- Para que se decida la inclusión de una patología en un programa de cribado neonatal, debe cumplir los siguientes criterios:
 - » Puede identificarse en un periodo de tiempo en el que no aún no se ha presentado el cuadro clínico.
 - » Se dispone de una prueba de cribado con una adecuada sensibilidad y especificidad.
 - » Existen beneficios demostrados de la detección precoz, mediante el cribado, de una intervención adecuada y de un tratamiento efectivo.
- El programa de cribado debe comunicar cualquier hallazgo de relevancia clínica, aunque no sea una patología objetivo del cribado.
- Es necesario un sistema de información centralizado para la evaluación longitudinal de todas las enfermedades incluidas en los programas de cribado.
- Todos los programas de cribado deben aplicar sistemas de garantía total de calidad.

- Todos los programas deben disponer de políticas para garantizar el almacenaje y el uso apropiado de las muestras, protegiendo la confidencialidad de los datos.
- Un programa de cribado neonatal completo también tiene como responsabilidad la concienciación pública, junto con la formación de los profesionales y la educación de la familia.

2.2. Programas de cribado neonatal endocrino-metabólicos

Tienen como objetivo la identificación presintomática y el tratamiento precoz de trastornos endocrinos y metabólicos congénitos tratables para reducir la morbilidad y las posibles discapacidades asociadas a estas enfermedades. La mayoría de estos trastornos no se manifiestan clínicamente en el momento del nacimiento, pero si no son diagnosticados y tratados pueden tener consecuencias clínicas muy graves. El tratamiento precoz es fundamental para evitar las secuelas de estas patologías.

La prueba de cribado universal consiste en la toma de una muestra de sangre capilar del talón del recién nacido, por lo que también se conoce como la “prueba del talón” (50). Para la detección precoz de algunas aminoacidopatías se recoge una muestra de orina.

Actualmente existe consenso sobre el cribado de dos enfermedades endocrinometabólicas: la fenilcetonuria (PKU) y el hipotiroidismo congénito (HC). En algunos programas de cribado se incluyen otras enfermedades como la galactosemia, la homocistinuria, la hiperplasia suprarrenal congénita, la FQ, e incluso trastornos de amino ácidos y acilcarnitinas.

La evolución de las tecnologías ha incrementado enormemente la posibilidad de detectar diferentes perfiles metabólicos utilizando una única determinación y con una muestra de volumen reducido. Este es el caso de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) que puede detectar más de 30 patologías englobadas dentro los errores congénitos del metabolismo y permite la ampliación de los programas de cribado neonatal. No obstante, el que exista una tecnología capaz de detectar estas enfermedades, no implica que deba ser utilizada sin antes asegurar que va a existir un claro beneficio de la detección de estos trastornos en el periodo neonatal (51).

2.2.1. Programas de cribado neonatal de metabolopatías en España

El primer cribado neonatal en España comenzó en Granada en 1968 y en 1978 se estableció el programa de detección precoz neonatal de PKU y HC a nivel nacional. Las transferencias de las competencias en materia de salud pública a las comunidades autónomas (CCAA) permitieron el desarrollo de nuevos programas de detección precoz (52).

En la actualidad, todas las CCAA y en las dos Ciudades Autónomas realizan el cribado neonatal de hipoacusia neonatal, HC y PKU. El cribado de FQ se realiza en 14 CCAA y en las dos Ciudades Autónomas. El cribado del Déficit de Acetil Coenzima A deshidrogenasa de cadena media (MCAD) se realiza en ocho CCAA y en la Ciudad Autónoma de Melilla. La anemia falciforme es cribada en cuatro CCAA y en dos CCAA se criban otras hemoglobinopatías (figura 2). Diez CCAA y en la Ciudad Autónoma de Melilla realizan el cribado neonatal de otros errores congénitos del metabolismo y no se realiza en siete CCAA (Asturias, Baleares, Canarias, Navarra, País Vasco y Comunidad Valenciana) y en la Ciudad Autónoma de Ceuta (tabla 8).

Figura 2. Mapa de la situación actual del cribado neonatal en España.

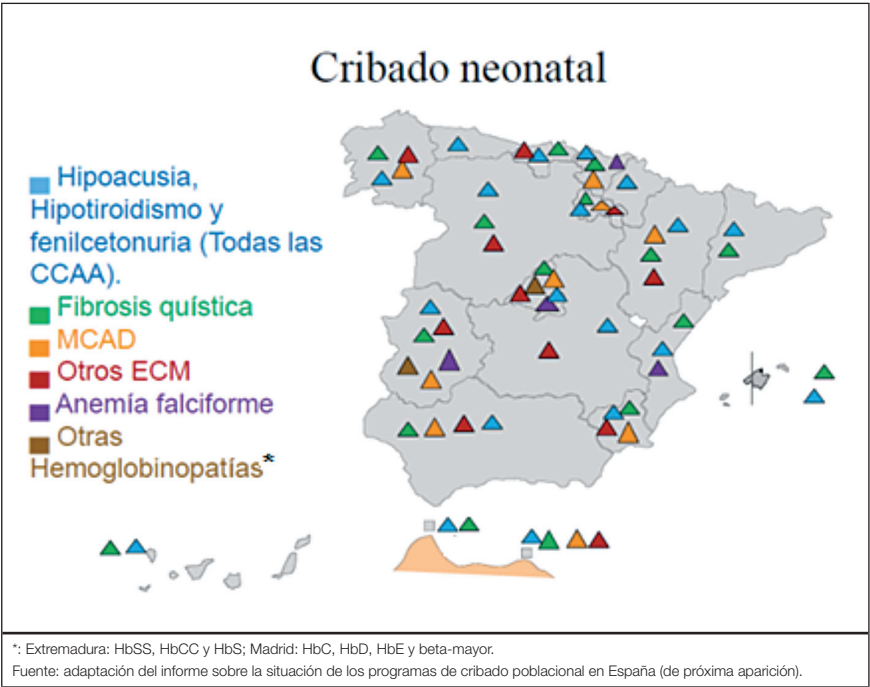


Tabla 8. Cribado neonatal de otros errores congénitos del metabolismo.

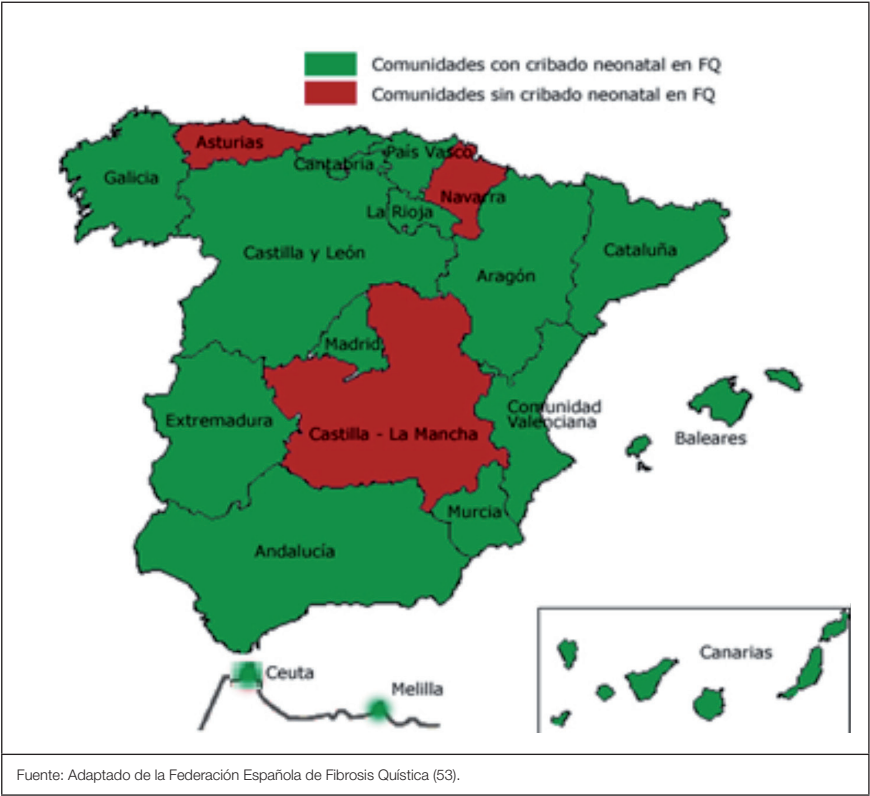
Comunidad Autónoma	HSC	AMTA	AMAG	GALT	AMAO	DB
Andalucía	No	Si	Si	No	No	No
Aragón	Si	Si	Si	Si	No	No
Asturias	NO REALIZA CRIBADO de Otros ECM					
Baleares	NO REALIZA CRIBADO de Otros ECM					
Canarias	NO REALIZA CRIBADO de Otros ECM					
Cantabria	No	Si	No	No	No	No
Castilla-La Mancha	Si	No	No	No	No	No
Castilla y León	Si	No	No	No	No	No
Cataluña	NO REALIZA CRIBADO de Otros ECM					
Extremadura	Si	Si	Si	Si	Si	No
Galicia	No	Si	Si	Si	Si	Si
La Rioja	Si	Si	Si	No	No	No
Madrid	Si	Si	Si	No	Si	No
Murcia	No	Si	Si	No	Si	Si
Navarra	NO REALIZA CRIBADO de Otros ECM					
País Vasco	NO REALIZA CRIBADO de Otros ECM					
C. Valenciana	NO REALIZA CRIBADO de Otros ECM					
Ceuta	NO REALIZA CRIBADO de Otros ECM					
Melilla	No	Si	Si	No	Si	Si
HSC: hiperplasia suprarrenal congénita; AMTA: alteraciones en el metabolismo y transporte de los aminoácidos (Acidurias/acidemias orgánicas, aminoacidopatías); AMAG: alteraciones en el metabolismo de los ácidos grasos (Alteraciones en el metabolismo de la Beta-oxidación mitocondrial); GALT: Galactosemia; AMAO: alteraciones en el metabolismo de ácidos orgánicos (acidurias orgánicas); DB: déficit de biotinidasa.						
Fuente: Informe sobre la situación de los programas de cribado poblacional en España (de próxima aparición).						

2.2.1.1 Programas de cribado neonatal de FQ implementados en España.

Las primeras CCAA que incluyeron la FQ en sus programas de cribado neonatal fueron Castilla y León, Cataluña, Baleares, Galicia (programa piloto), Extremadura, Aragón y La Rioja. En los años 2006-2007 se incorporaron Aragón y Murcia. Finalmente, en el año 2011-2012, se introduce en Cantabria, Comunidad Valenciana y Andalucía. Actualmente, y según la Federación Española de Fibrosis Quística (53) sólo son tres las CCAA que no han incluido todavía la FQ dentro de la prueba del talón a los recién nacidos:

Asturias, Navarra y Castilla–La Mancha. La incidencia de la FQ se estima en 1/4 601 (21,73/100 000) desde el inicio de los programas (1999) hasta el año 2011 (inclusive). Se analizaron 2 139 628 recién nacidos y se detectaron 465 casos (54). En la figura 3 se muestran las CCAA que realizan el cribado neonatal de la FQ en nuestro país.

Figura 3. Programas de cribado neonatal de FQ en España en 2012.



2.3. Aspectos éticos y legales del cribado neonatal

La toma de decisiones sobre la ampliación de los programas de cribado neonatal ya existentes es siempre un reto, sobre todo cuando el balance entre los riesgos y beneficios no está del todo claro. En el caso de la FQ, existen posturas contradictorias principalmente sobre la realización o no de pruebas genéticas en niños (20, 26). Estas pruebas pueden detectar portadores que nunca van a desarrollar la patología y su detección no genera beneficios inmediatos para el recién nacido y el beneficio es únicamente el consejo reproductivo.

Aunque se han formulado diversas teorías para fundamentar la bioética, la más aceptada es la teoría principialista, la cual postula la existencia de cuatro principios: de no maleficencia, justicia, autonomía y beneficencia. Estos principios se aplican a nivel práctico a través de las normas morales como: la valoración de la relación beneficio-riesgo, el consentimiento informado, la selección equitativa de la muestra o la protección de la confidencialidad (55).

Para justificar el cribado según los principios de beneficencia y de no maleficencia, sería necesario garantizar que exista evidencia de alta calidad sobre los beneficios de la detección precoz para los niños afectados (56).

En la actualidad, la existencia de tecnologías que permiten la identificación de múltiples patologías ofrece la oportunidad de que sean incluidas en protocolos de investigación. No obstante, los criterios que deben utilizarse para incluir una enfermedad en un programa de cribado neonatal no son exclusivamente científicos o clínicos, sino que llevan también aparejadas cuestiones legales, sociales, políticas y éticas (49). No se debe iniciar el cribado neonatal de una enfermedad si las ventajas de una detección temprana para el neonato no están claramente definidas y sin que haya garantías de la adecuada provisión, a todos los casos detectados, de un diagnóstico, un seguimiento y un tratamiento correctos por parte del sistema sanitario asistencial (57).

Los programas de cribado neonatal deben garantizar el acceso equitativo y universal de todos los recién nacidos (cobertura del 100%), con la correcta información a los padres para la toma de decisiones. De igual forma, se debe garantizar la protección de la confidencialidad y la integración en unidades de seguimiento que aseguren el tratamiento de todas las enfermedades cribadas, como requisitos fundamentales para el cumplimiento eficaz de los objetivos del programa y la obtención de beneficios asociados.

El comité de ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) publicó en el año 2010 (56) 24 recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado poblacional para enfermedades raras, que inciden principalmente en los siguientes puntos:

- evaluación de la pertinencia del programa, incorporando al proceso el análisis ético, de las evidencias científicas y de la oportunidad de costes.
- diferenciación entre intervención e investigación.
- desarrollo de un programa específico e integral, con un protocolo de seguimiento individual con respecto a los posibles resultados finales.

- creación de un equipo de trabajo interdisciplinar, que elabore el protocolo del programa.
- control de calidad de la prueba de cribado, al establecer estándares de calidad del proceso y garantizar la formación de los profesionales.
- revisión del programa por un Comité de Ética independiente.
- garantía de acceso voluntario, universal y equitativo al programa.
- invitación a participar (con información suficiente) y consentimiento informado con garantía de acceso voluntario, universal y equitativo.
- información sobre obtención, procesamiento, almacenamiento y eliminación de muestras biológicas y sobre la protección de la confidencialidad del donante y de los datos.
- organización de un sistema de información y evaluación periódica del programa.
- declaración de conflicto de intereses de los miembros de los comités y grupos de trabajo.
- información sobre el programa y hechos específicos si los hubiera, como la detección accidental del estado de heterocigoto en menores en los programas de cribado neonatal y las necesidades de consejo genético.

En las recomendaciones ya se incluye el concepto de cribado genético. Existe consenso en no aplicar pruebas genéticas a menores si no beneficia directamente su salud. Indican que es imperativo revisar el balance científico y ético, no solo en los programas tradicionales de cribado neonatal, sino también en los retos que puedan plantearse en el futuro bajo el horizonte que perfilan los principios de la medicina genómica (56).

En relación con el protocolo del programa de cribado se indica que deben especificarse los siguientes puntos (56):

- La justificación de la decisión de poner en marcha el programa de cribado y sus objetivos.
- La estimación del número de casos de enfermedad que se podrán prevenir o tratar.

- La organización de los contactos con los miembros de la población diana de manera que se consiga la máxima participación, equidad de acceso e información.
- El desarrollo de la ejecución de la prueba de cribado (incluyendo el control de calidad de la misma), de las pruebas de segundo nivel, y de las prestaciones preventivas o terapéuticas.
- El coste del programa. Se debe incluir el coste de 1) organización y evaluación; 2) pruebas diagnósticas, 3) programa de garantía de calidad; 4) seguimiento de los sujetos que sean positivos en la prueba de cribado.
- El sistema que garantice la protección de los datos de carácter personal.
- La información que se va a proporcionar a la población diana, el proceso de información y el consentimiento informado que se va a ofrecer, así como los formularios y documentos escritos que lo sustenten.
- El programa de la difusión de la información que se proporcionará a los miembros de la población diana, a las asociaciones de enfermos, a los profesionales y a los medios de comunicación.
- La definición de las actividades de seguimiento que el programa requiera.

2.3.1 Participación voluntaria

El principio de autonomía requiere que la participación en un cribado sea libre, voluntaria e informada, tal y como lo contempla la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (58).

En el cribado neonatal la población diana no tiene capacidad para la toma de decisiones, y son los progenitores, o tutores legales, los que deciden la participación o no del recién nacido en el programa. Dado que el cribado debe ofertarse para enfermedades tratables, el principio de autonomía de los padres puede entrar en conflicto con el de beneficencia para su hijo, ya que la elección de no participar podría privar al recién nacido de los beneficios del diagnóstico y tratamiento precoces, en caso

de que sufriera alguno de los trastornos incluidos dentro del programa de cribado.

A pesar de ello, la participación en el cribado neonatal rara vez es obligatoria. La justificación ética de su obligatoriedad sería que la sociedad debe promover el bienestar del niño a través de la detección precoz y el tratamiento de las enfermedades seleccionadas.

Para proteger simultáneamente los principios de beneficencia y autonomía es necesario incorporar el programa de cribado a la práctica pediátrica habitual y aportar una información adecuada y comprensible y el uso del consentimiento informado (56).

2.3.1.1 Información y asesoramiento a los padres

La información adecuada a los usuarios se considera un pilar importante del principio de autonomía. En los programas de cribado neonatal se recomienda ofrecer información por escrito, a través de folletos o cartas personalizadas, y el momento idóneo es durante el embarazo. La información debe ser sencilla, comprensible y adaptada a las características y necesidades de los usuarios (50).

Los padres deben recibir información sobre el objetivo del programa y las enfermedades a cribar, la naturaleza voluntaria de la participación en el programa, la prueba de cribado y sus posibles resultados, el proceso de confirmación diagnóstica, y los beneficios y efectos adversos del cribado (50). También se deberá informar sobre las posibilidades de prevención o tratamiento de la enfermedad una vez diagnosticada y las posibles incomodidades y acontecimientos adversos de las medidas diagnósticas, preventivas o terapéuticas que el programa conlleva (56).

Entre los posibles efectos adversos están los resultados falsos negativos y los falsos positivos, asociados a la validez y la fiabilidad de las pruebas de cribado y de confirmación diagnóstica. Los resultados falsos positivos y el retraso en la confirmación de la prueba diagnóstica son factores que causan ansiedad, estrés y problemas psico-sociales en los padres que pueden deteriorar la interacción con el recién nacido, por lo que es muy importante que los padres dispongan de una información adecuada que permita minimizar la ansiedad (59).

Una información correcta y en el momento adecuado ayuda a muchos padres a comprender la variedad de enfermedades incluidas en el programa y el proceso de cribado, lo que reduce la ansiedad y la insatisfacción con el

proceso de cribado (60). El hecho de exista un escaso, o incluso nulo, conocimiento sobre el tratamiento de muchas patologías puede llevar a un aumento del estrés de los familiares, por lo que se recomienda ofrecer información sobre las enfermedades incluidas en el programa de cribado y su tratamiento antes de realizar el cribado (49).

Por otra parte, la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica señala que la realización de un análisis genético debe acompañarse del consejo genético a los progenitores (61). Aunque las pruebas de cribado están diseñadas para detectar a los neonatos con enfermedades metabólicas, algunas de ellas podrían identificar a portadores o personas que nunca presentarán sintomatología clínica. La correcta información sobre la condición de portador de los recién nacidos detectados requiere el correspondiente consejo genético a los progenitores.

2.3.1.2 Consentimiento informado

Uno de los principales retos éticos en los programas de cribado neonatal es como abordar la cuestión del consentimiento informado. Según la Ley 41/2002, de 14 de noviembre de autonomía del paciente (58) el consentimiento informado es “la conformidad libre, voluntaria y consciente de un paciente, manifestada en pleno uso de sus facultades después de recibir la información adecuada, para que tenga lugar una actuación que afecta a su salud”. En menores de edad puede ser expresado por sus padres o tutor legal.

Se recomienda obtener el consentimiento informado de forma expresa y normalmente por escrito, especialmente cuando los beneficios del cribado son escasos. Cuando los beneficios son claros y el programa de cribado forma parte de la práctica habitual puede no solicitarse el consentimiento por escrito, siempre que se garantice una información previa adecuada para asegurar una participación informada y voluntaria.

Las posiciones a este respecto son diferentes entre Europa y EE. UU. En este, casi todos los programas obligan a cribar a los niños y no se requiere el consentimiento de los padres, e incluso, no se aseguran de que los padres tengan conocimiento al respecto. Este tema ha sido cuestionado por los comités de ética, incluso para enfermedades como la PKU, en los que se ha hecho un llamamiento hacia la participación informada de los padres en el cribado neonatal y en el cribado genético de sus hijos. En Europa, se suele requerir el consentimiento por escrito si se va a analizar el ADN en la muestra de sangre de talón (62).

En relación a esta controversia, el informe de la OMS (63) sobre aspectos de genética médica declaró que los recién nacidos deberían tener una especial protección mediante cribado obligatorio, cuando el diagnóstico precoz y el tratamiento presenten claros efectos favorables sobre los resultados, como es el caso de la PKU y el HC. Pero el cribado no debería ser obligatorio si su principal finalidad es la de identificar y aconsejar a los padres de su condición de portadores para futuros embarazos. Respecto al consentimiento informado en enfermedades como la PKU y el HC, existen opiniones contrarias a solicitarlo, ya que la negativa de los padres a realizar el cribado podría perjudicar al niño, mientras que los que apoyan el consentimiento informado expresan su preocupación sobre los resultados de los falsos positivos y la persistencia de la ansiedad y el estigma que puede producir (64).

En España, según la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica, el análisis genético exige el consentimiento informado por escrito, lo que obliga a una detallada información sobre el análisis y a la firma del consentimiento (61).

2.3.2. Registro de casos del cribado de enfermedades metabólicas en el periodo neonatal

Los registros de casos son herramientas de extraordinaria utilidad como fuentes de conocimiento de determinados problemas de salud, especialmente en aquellas patologías en las que baja incidencia favorece la dispersión de la información, como ocurre en los errores congénitos del metabolismo.

Un programa de cribado debe organizar un sistema de información personalizado que permita su evaluación. El sistema de información deberá garantizar la confidencialidad de los datos de carácter personal de los participantes en el programa (56). Todo programa de cribado debe mantener un fichero de datos que ha de someterse a las exigencias de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal (65), y del Real Decreto 994/1999, de 11 de junio, por el que se aprueba el reglamento de medidas de seguridad de los ficheros automatizados que contengan datos de carácter personal, y demás legislación sectorial.

La implantación de un registro de casos cubriría las necesidades informativas respecto de la incidencia, la evolución, la supervivencia y otros aspectos relacionados con el cribado de enfermedades metabólicas en el periodo neonatal. Para ello, el registro debería recoger los datos de todos los

nuevos casos, realizar un seguimiento activo de los mismos y disponer de un sistema de recuperación de la información con fines asistenciales, docentes y de investigación. Respecto al seguimiento, deberían establecerse una serie de indicadores, específicos de cada patología, que permitiesen vigilar la evolución de los niños afectados, así como instrumentos de medida para valorar la eficacia de las medidas terapéuticas instauradas.

2.3.3. Retención, almacenamiento y usos posteriores de muestras residuales

Los programas de cribado deben informar a los padres o representantes legales de los recién nacidos, del procedimiento de obtención de la muestra biológica y de su procesamiento, así como de las posibilidades de almacenamiento y usos de las muestras residuales para investigación, no solo a corto plazo si no también para estudios que puedan realizarse a largo plazo. Deberá informarse también de cómo se va a proteger la confidencialidad del donante y de los datos obtenidos. El proceso de consentimiento informado debe dejar constancia expresa de la aceptación o el rechazo de la utilización de la muestra para fines distintos del programa de cribado del cual proceden. La utilización de muestras biológicas humanas con fines de investigación biomédica se recoge en el capítulo III y IV de la Ley de Investigación biomédica (61).

2.3.4. Comités éticos

Según las recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado del IIER, todo programa de cribado deberá ser evaluado en sus aspectos éticos por un comité ético independiente. El comité deberá revisar especialmente el proceso de información y consentimiento informado que se va a ofrecer a la población diana, así como los formularios y documentos escritos que los sustentan. Este comité podrá recabar información o aclaraciones adicionales y deberá culminar la evaluación con una opinión razonada por escrito (56).

La Ley de Investigación biomédica (61) establece que el programa será evaluado por el comité de ética del centro donde se realice, no obstante debido a que un programa de cribado es mucho más complejo que la realización de una prueba de cribado, sería conveniente que fuera evaluado por un comité de ética de ámbito regional o nacional (56).

En el anexo 2 se hace referencia a otros documentos de lectura recomendada en relación al marco ético y legal.

3. Objetivos

Evaluar la eficacia/efectividad y seguridad del cribado neonatal de la FQ a través de la realización de una revisión sistemática.

Describir las diferentes estrategias de cribado neonatal de la FQ:

- Protocolos de cribado.
- Prueba de cribado: toma de muestra, determinaciones analíticas.
- Determinación de los tiempos de espera.
- Prueba diagnóstica.
- Unidades/Centros de referencia de FQ.
- Control de calidad.

4. Método

La revisión sistemática de la literatura se realizó tomando de referencia el informe de cribado neonatal de la FQ llevado a cabo por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t) en el año 2004 (10). Para su elaboración se siguió el método desarrollado en las guías y manuales especializados en evaluación de tecnologías sanitarias y revisiones sistemáticas (66-68).

4.1. Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura científica que se dividió en dos apartados en función de la información a localizar:

- Para la evaluar la eficacia/efectividad y seguridad del cribado neonatal de la FQ se realizó la actualización de la búsqueda de la literatura de la revisión sistemática de avalia-t del año 2004 (10), partiendo de este año hasta julio de 2012.
- Para conseguir información sobre la implementación de un programa de cribado neonatal de la FQ se buscó información sobre los protocolos de cribado utilizados en los diferentes programas de cribado tanto a nivel nacional como internacional. Esta búsqueda fue realizada en julio de 2012 sin límite temporal.

4.1.1. Bases de datos consultadas:

- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas: CRD (*Centre for Reviews and Dissemination database*), que contienen las bases de datos: HTA (*Health Technology Assessment*) DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*), NHS EED (*Economic Evaluation Database del National Health Service*) y la Biblioteca Cochrane Plus.
- Bases de datos generales: Medline, Embase y Web of Knowledge.
- Bases de datos de guías de práctica clínica: Tripdatabase.
- Bases de datos y repositorios de ensayos clínicos aleatorios (ECA):

- » *Clinical Trials Registry* (US. National Institutes of Health) (ECA en curso).
- » *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (ECA ya terminados).
- » *Current controlled trials* (ECA en curso).
- » *National Institute of Health Research* (ECA en curso y recientemente terminados).

Las estrategias de búsqueda se muestran en el anexo 3.

El proceso se completó mediante una búsqueda general en Internet (páginas oficiales de los programas de cribado neonatal a nivel nacional e internacional en general y de la FQ en particular, de organizaciones, sociedades científicas, etc.) con el fin de buscar toda la información que pudiera ser de interés. También se procedió a la revisión manual de la bibliografía de los estudios seleccionados.

4.2. Criterios de selección de los estudios

La selección de los artículos se realizó de acuerdo con unos criterios previamente establecidos (Tabla 9).

Tabla 9. Criterios de selección de los estudios

	Objetivo 1. Revisión sistemática	Objetivo 2. Implementación programa cribado
Diseño del estudio y tipo de publicación	Criterios de inclusión: 1º) revisiones sistemáticas, metaanálisis, GPC (guías de práctica clínica) y ECA. 2º) estudios de cohortes, estudios de casos y controles, series de casos. Criterios de exclusión: revisiones narrativas, comunicaciones a congresos, cartas al director, editoriales, comentarios.	Criterios de inclusión: revisiones sistemáticas, metaanálisis, GPC, ECA, estudios observacionales. Protocolos de cribado, información de programas de cribado, informes de asociaciones científicas. Criterios de exclusión: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, comentarios.
Medidas de resultado	Eficacia/efectividad: resultados de supervivencia, de la función pulmonar, de enfermedad pancreática, de crecimiento, nutricionales, de carga de la enfermedad y de efectos psicosociales. Efectos adversos: resultados falsos positivos (ansiedad de los padres) y falsos negativos, resultados no concluyentes, etc.	Población diana del programa, frecuencia de mutaciones. Protocolos de programas de cribado: Prueba de cribado (toma de muestra, determinaciones analíticas, puntos de corte, sensibilidad, especificidad, estrategias/ algoritmos de cribado etc.); prueba diagnóstica, control de calidad, tiempos de espera, unidades de referencia de FQ, aspectos éticos y legales.
Población estudiada	Criterios de inclusión: neonatos Criterios de exclusión: adultos, niños no neonatos	
Tipo de intervención	Criterios de inclusión: cribado neonatal Criterios de exclusión: cribado prenatal, cribado de portadores	
Idioma	Criterios de inclusión: estudios en castellano, inglés, francés, italiano y portugués	

4.3. Evaluación de la calidad y clasificación de los estudios

La calidad de la evidencia científica de los estudios fue valorada según su diseño, de acuerdo con la escala empleada por el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (69) (anexo 4).

5. Resultados. Revisión sistemática

5.1. Búsqueda de la literatura

La actualización de la búsqueda de la revisión sistemática sobre el “Cribado neonatal de la FQ” realizada por avaluat en el año 2004 (10) recuperó un total de 197 artículos. Tras el primer criterio de selección, se incluyeron cuatro revisiones sistemáticas publicadas en los últimos años por diferentes organismos internacionales y que recogían los resultados de los estudios más recientes sobre la eficacia/efectividad, seguridad y otros aspectos de los programas de cribado neonatal de la FQ:

- Informe de evaluación del Centro Federal de Conocimientos de la Salud de Bélgica (KCE: *Federal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg*) del año 2010 (3).
- Revisión sistemática de la Colaboración Cochrane del año 2009 (70).
- Informe de evaluación de las Autoridades en Salud de Francia (HAS: Haute Autorité de Santé) del año 2009 (8).
- Informe de evaluación del Instituto de Economía de la Salud (IHE: *Institute of Health Economics*) de Canadá junto con la Alberta Heritage Foundation for Medical Research del año 2007 (71).

Los ECA publicados ya estaban incluidos en estas revisiones sistemáticas. En la base de datos ClinicalTrials.gov (registro de ensayos que están actualmente en marcha) se localizó un ECA que ha sido completado en el año 2010 que evalúa los riesgos y beneficios del cribado neonatal de la FQ (72). Sin embargo, a la fecha, no se han publicado sus resultados. Este ensayo se corresponde con el grupo de trabajo del ECA de Wisconsin y evalúa los efectos del cribado neonatal de la FQ frente al no cribado sobre la función pulmonar, la calidad de vida, la función cognitiva o los factores de riesgo por la colonización de patógenos respiratorios como *P. aeruginosa*.

Se incluyeron además, cuatro estudios observacionales recientes (73-76) publicados en los años 2011 y 2012 y no incluidos en las revisiones sistemáticas.

5.2. Eficacia/efectividad y seguridad del cribado neonatal

La revisión sistemática de avalia-t del año 2004 (10) concluyó que la FQ es un problema de salud importante y que puede ser detectada de forma precoz antes de la sintomatología clínica con los protocolos de cribado neonatal existentes en la actualidad. Se observó que la esperanza de vida se había incrementado en los últimos años, pero que en gran medida podría ser debido a mejora de las terapias empleadas en estos pacientes. En cuanto al programa de cribado, existe cierta evidencia a favor del beneficio a corto plazo en cuanto al estado nutricional y pulmonar, pero dichos beneficios no se mantienen a largo plazo. Por otra parte, existen ventajas inherentes como el adelanto del diagnóstico o el conocimiento de la prevalencia de las mutaciones existentes en la población (en caso de realizarse un cribado genético). Un aspecto que en su momento se consideró una ventaja fue la detección de portadores heterocigotos de cara a ofertar un consejo genético adecuado. Sin embargo, actualmente, existen posturas contradictorias al respecto ya que el recién nacido no obtiene un beneficio inmediato. Uno de los aspectos más controvertidos es la inexistencia de un tratamiento de carácter curativo para la FQ. Finalmente se indicaba que aunque la FQ cumplía con la mayoría de los criterios para ser incluida en un programa de cribado neonatal, y aun disponiendo de pruebas apropiadas, tanto de cribado como de diagnóstico, hasta la fecha, no podía establecerse que dicho programa fuera recomendable. Y que a pesar de existir cierta evidencia científica sobre los efectos beneficiosos del cribado, esta era insuficiente para demostrar su efectividad. Por este motivo no se recomendaba el establecimiento definitivo de un programa de cribado neonatal sistemático y generalizado de la FQ a todos los recién nacidos. Señalando que habría que esperar los resultados de los ECA en marcha para confirmar los beneficios del cribado neonatal de la FQ.

La actualización bibliográfica de este informe recuperó cuatro revisiones sistemáticas que incluyeron los últimos resultados de los dos principales ECA que estudiaron la eficacia del cribado neonatal de la FQ: el ensayo del Reino Unido (UK Trial, 1991) y el ensayo de Wisconsin (EE. UU.) (1998), y cuyos datos iniciales ya habían sido incluidos en la revisión de avalia-t del año 2004 (10). Algunas, además, añaden información adicional basada en estudios observacionales (3, 8, 71). Se resumen a continuación los resultados de los dos ECA principales y los estudios observacionales incluidos en las revisiones sistemáticas recuperadas.

Ensayo de Wisconsin. Con un seguimiento a 15 años, la mediana de edad al diagnóstico fue de 7 semanas (rango: 4-281) en el grupo cribado

frente a 23 (3-372) en el grupo control. Se observó un claro beneficio a nivel nutricional en el grupo cribado. El peso y la altura, expresados como la proporción de pacientes por debajo del percentil P10, presentó un OR de 4,12 (IC95%: 1,64-10,38) para el peso y un OR de 4,62 (IC95%: 1,70-12,61) para la altura, comparado con el grupo cribado. La deficiencia de vitamina E (relacionada con la función cognitiva) también fue mayor en el grupo control con niveles por debajo de 300mcg/dl en el 73% frente al 49% del grupo cribado. No encontraron diferencias en los parámetros de función pulmonar (datos en niños de 7-16 años), con un rango normal en ambos grupos. Los resultados de las radiografías de tórax mostraron mejores resultados en el grupo cribado en los niños de hasta cinco años de edad, pero peores en los niños de entre 10-12 años. Sin diferencias entre ambos grupos en la administración de antibióticos, en la estancia hospitalaria anual, ni en la supervivencia (datos en menores de 10 años de edad). Según los autores, el grupo cribado presentaba desventajas previas, como un mayor número de niños con insuficiencia pancreática (79% vs 58% $p=0,012$) y una frecuencia mayor de mutaciones $\Delta F508$ (53% de homocigotos frente a 43%, $p=0,012$).

Ensayo del Reino Unido. La media de edad al diagnóstico fue de 9,1 semanas (DS: $\pm 3,1$) para el grupo cribado frente a 50,7 (DS: $\pm 60,5$) del no cribado (control). No se encontraron diferencias en la altura y peso entre ambos grupos a la edad de tres años. En la función pulmonar, encontraron que el test de rayos X (Chrispin-Norman) fue similar en los dos grupos al año y a los 4 años de seguimiento. La estancia hospitalaria en el primer año fue de 1,3 veces para el grupo cribado frente al 3,2 del grupo sin cribar ($p>0,01$). Se observaron 4 muertes (5%) en el grupo control frente a ninguna en el grupo cribado ($p<0,005$) antes de los 5 años de edad.

Estudios observacionales. En general informan de mejores resultados en el grupo cribado en los parámetros de altura y peso, principalmente en la primera infancia. En los parámetros de función pulmonar (FVC y FEV_1) se encontraron mejores resultados, o como mínimo iguales, en el grupo cribado con valores significativamente más elevados (12,3 al 16%) frente al grupo control. En los test de radiografías de tórax, observaron resultados similares o incluso mejores en el grupo cribado. Las hospitalizaciones por complicaciones fueron significativamente menores en el grupo cribado frente al control (29% vs 70% respectivamente). La mayoría de los estudios indican menor carga de tratamiento en el grupo cribado. Algunos estudios observaron una tasa de mortalidad hasta los 10 años de edad inferior en el grupo cribado con un 0% frente a un 9,1% del grupo control. ($p<0,05$). Otros señalan una supervivencia 17,6 veces superior en el grupo cribado frente al control ($p<0,001$).

Las revisiones sistemáticas (3, 8, 70, 71) destacan como ventajas del cribado neonatal de la FQ el adelanto del diagnóstico de la enfermedad, la mejora el estado nutricional y su beneficio sobre el crecimiento. Puesto que la malnutrición podría afectar de forma adversa a la función cognitiva (deficiencia prolongada de vitamina E), su prevención podría tener un efecto positivo al mejorar la función cognitiva de los neonatos detectados y tratados de forma precoz. La revisión sistemática del HAS menciona, además, otras ventajas asociadas al cribado como los beneficios para el neonato por una derivación temprana a los centros de referencia, y el acceso para los padres al consejo genético y al diagnóstico prenatal. Según estos autores, también se consideraría una ventaja la identificación de las formas “borderline” y de los individuos heterocigotos para la enfermedad (8).

En cuanto a la función pulmonar, los resultados no son concluyentes. En la primera infancia los beneficios sobre la función pulmonar son probables, pero no se han demostrado los beneficios a largo plazo ya que los resultados pueden estar sesgados por factores confusores como la presencia de infecciones precoces y/o un peor estado pancreático de los niños en el grupo cribado.

Como efectos adversos asociados al cribado se señalan los resultados falsos positivos (con la consiguiente angustia en los padres) y falsos negativos (que podrían dar lugar a un retraso en el diagnóstico por descartarse la enfermedad). Así como la detección de portadores de la enfermedad, en caso de emplearse pruebas genéticas, por no presentar una ventaja directa para el recién nacido. Además, se puede producir el incremento del riesgo de colonización bacteriana precoz, por la no segregación de los pacientes en los centros de referencia, lo que da lugar a un peor curso pulmonar.

El informe del KCE de Bélgica enfatiza que el beneficio del cribado neonatal solo se puede garantizar si se asegura un seguimiento clínico exhaustivo en centros de referencia acreditados y siguiendo los estándares internacionales establecidos (3). Las conclusiones de las revisiones, los estudios que incluyen y el nivel de evidencia se muestran en el anexo 5.

Los estudios observacionales publicados con posterioridad a estas revisiones, corresponden a tres estudios retrospectivos (73, 75) (76), y uno prospectivo (74). En ellos se busca comparar los resultados nutricionales, hospitalizaciones, colonizaciones por bacterias, supervivencia, calidad de vida y función pulmonar en pacientes cribados neonatalmente frente a aquellos sin cribar. Venkata et al (75) con un seguimiento a uno, dos y tres años, informaron de mejoría en el estado nutricional de los niños en los que

se ha realizado el cribado con un menor porcentaje de niños por debajo del percentil 50 y 10. También observan menos déficit de vitaminas A, D y E, y una menor tasa de hospitalización y de infección bacteriana en el grupo cribado. Dijk et al (73) indicaron que las características basales fueron comparables en ambas cohortes salvo para la edad de diagnóstico que fue menor en el grupo cribado con 1,6 meses frente a 7,1 ($p=0,001$). A los 18 años de edad, el grupo no cribado presentó una mayor tasa y a una edad más temprana de adquisición de *P aeruginosa* ($p\leq 0,001$). La altura, el peso y el índice de masa corporal fueron mejores en el grupo cribado ($p<0,001$), así como el FEV₁ ($p=0,01$). Cada 1% de incremento en el porcentaje de FEV₁ estuvo asociado con un 3% de descenso en el riesgo de mortalidad ($p=0,001$), y cada incremento de 1kg/m² en el índice de masa corporal (IMC) contribuyó en un 44% al descenso de la mortalidad ($p<0,001$). Eso se acumuló en una diferencia significativa en la supervivencia a la edad de 25 años ($p=0,01$). Tluczek et al (74) realizaron un cuestionario en pacientes con FQ (cribados vs no cribados) del ECA de Wisconsin para medir la calidad de vida y relacionarla con la función pulmonar que fue evaluada mediante radiografías de tórax y pruebas para medir la función pulmonar. La mayoría de los pacientes (74%) presentaron valores del FEV₁ $\geq 80\%$ (rango normal). Se observaron diferencias en las radiografías de tórax entre ambos grupos ($p\leq 0,023$), con enfermedad pulmonar más grave en el grupo cribado neonatalmente. Estas diferencias no fueron significativas cuando los datos se ajustaron por grupos en función del estado de *P aeruginosa* en moco y el estado pancreático. Concluyen que no encontraron beneficios tras el cribado neonatal de la FQ sobre la función pulmonar o la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes diagnosticados precozmente. La función pulmonar también fue evaluada por otro estudio de casos y controles reciente (76) en el que se esperaba no encontrar diferencias a entre niños con FQ diagnosticados precozmente mediante cribado neonatal ($n=71$) frente a niños normales ($n=54$) a los tres meses de edad. Sin embargo encontraron que tras ajustar por talla y edad, el índice de aclaramiento pulmonar y la capacidad residual funcional fueron significativamente más elevado en los niños con FQ comprado con los controles, mientras que el volumen espiratorio forzado (FEV 0,5) y el flujo (FEF 25-75) fueron significativamente menores, encontrándose anomalías en el 35% del grupo con FQ. Con estos resultados concluyen que a pesar del diagnóstico precoz mediante el cribado neonatal seguido de un tratamiento protocolizado, se observa una función pulmonar anómala en niños con FQ a los tres meses de edad.

Las tablas de evidencia de estos estudios y sus resultados se muestran en el anexo 6 y 7.

5.3. Estudios de coste-efectividad

La información sobre el coste-efectividad del cribado neonatal de la FQ es escasa. Tres de las revisiones sistemáticas recuperadas (3, 70, 77) incluyeron datos sobre los estudios que analizaban los costes del cribado neonatal de la FQ.

- **Revisión sistemática de la Colaboración Cochrane** del año 2009 (70). Aporta datos basados en el ensayo de Wisconsin del año 1998. Concluyen que los gastos del cribado neonatal de la FQ es similar a los costes de otras patologías cribadas, como la fenilcetonuria, y que resulta menos costoso que el diagnóstico clínico.
- **Informe de evaluación del Centro Federal de Conocimientos de la Salud de Bélgica** (KCE: *Federal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg*) del año 2010 (3). Excluyó los estudios que no comparaban las opciones de cribar frente a no cribar. Incluyó seis estudios, tres realizados en EE. UU., dos en el Reino Unido y uno en Holanda. Dos de los estudios de EE. UU. indicaron que el cribado era más coste-efectivo que el diagnóstico clínico. El otro señalaba que no estaba claro la generalización del cribado neonatal (estudio del año 1992). Uno de los estudios del Reino Unido concluyó que el cribado era un método de diagnóstico caro, y que podría ser una intervención coste-efectiva si se confirma el hipotético retraso en la aparición de los síntomas. Indicaron además, que no había ninguna razón para interrumpir el programa actual en base a los datos de coste-efectividad, ya que empezaba a surgir evidencia de los beneficios en la salud del diagnóstico precoz. El otro informaba que el cribado neonatal estaba asociado a un menor coste de tratamiento y de ingresos hospitalarios por terapia intensiva, comparado con el diagnóstico clínico y que el cribado neonatal para la FQ debería generalizarse a nivel internacional. El estudio holandés, concluye que el cribado es económicamente beneficioso y que se espera un beneficio positivo sobre la salud como resultado del mismo. Pese a estos resultados, los autores del informe concluyen que los análisis de costes presentan un problema como es la imposibilidad de comparar los pacientes diagnosticados por el cribado frente a los diagnosticados por la sintomatología, y sus resultados van a depender de los datos de costes incluidos y de su evaluación. Señalan además, que no existe una evidencia fiable en los modelos económicos. En concreto no está claro el efecto del cribado sin la inclusión de un tratamiento adecuado. Señalan que las evaluaciones económicas

publicadas deberían ser tomadas como un análisis hipotético ya que los valores de los parámetros más importantes (como el efecto del tratamiento) están basados en asunciones. Realizaron un cálculo solo de costes para saber el impacto en el presupuesto para el protocolo propuesto en Bélgica (TIR/ADN/TIR) y el protocolo de TIR/PAP/DNA. Finalmente indican que no existen suficientes datos fiables para calcular el coste incremental y los beneficios del cribado neonatal de FQ, ni para concluir que el cribado ahorra costes.

- Revisión sistemática realizada por la **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health** (CADTH) del año 2012 (77). Incluyó un solo estudio publicado en el año 2012, en los que se comparaban los costes de dos estrategias de cribado (TIR/TIR frente TIR/ADN) pero sin la opción de no cribar. Para el modelo se tomó la incidencia de EE. UU. de 1/4000 recién nacidos, estimando una sensibilidad del 80% y 96% para los protocolos de TIR/TIR y TIR/ADN respectivamente. Las simulaciones indicaron de un importante número de casos podrían ser potencialmente perdidos por el protocolo de TIR/TIR en comparación con el de TIR/ADN. Concluyen que la estrategia de TIR/TIR reduce costes a los laboratorios y compañías de seguros pero presenta más fallos en el sistema. El protocolo de TIR/ADN ofrece otras ventajas como menor retraso en el diagnóstico y menor coste para las familias.

No se localizó ningún estudio de coste-efectividad publicado con posterioridad a estas revisiones sistemáticas.

6. Resultados. Implementación de un programa de cribado neonatal de FQ

6.1. Búsqueda de la literatura

La búsqueda de la literatura sobre directrices y protocolos de cribado recuperó 140 publicaciones a nivel nacional e internacional. De estas se seleccionaron 20 fuentes de información. Los datos fueron extraídos y sintetizados para tratar con detalle los apartados implicados en la implementación de un programa de cribado neonatal de la FQ:

- Objetivo del programa de cribado
- Protocolos/estrategias de cribado:
 - » Prueba de cribado: toma de la muestra y métodos de determinación analítica
 - » Prueba de confirmación diagnóstica
 - » Determinación de los tiempos de espera
 - » Control de calidad
- Unidades/centros de referencia

En el anexo 8 se muestran los organismos e instituciones, los objetivos y el tipo de documento.

6.2. Objetivo del programa de cribado

El objetivo de los programas de cribado neonatal de la FQ es localizar la mayor proporción de recién nacidos afectados de FQ para ofrecerles la oportunidad de ser tratados de forma precoz con la finalidad de mejorar su estado de salud. Siempre con unos efectos adversos mínimos y aceptables y con un coste asumible por el sistema sanitario (8, 78, 79).

Beneficios. Los beneficios que se pretenden lograr con la implementación de un programa de cribado neonatal de la FQ están asociados al tratamiento precoz (79):

- Reducir el daño pulmonar en la infancia, mediante el tratamiento y la prevención de la infección pulmonar.
- Mejorar el estado nutricional a corto y largo plazo, para garantizar la ganancia de peso y estatura, y ayudar a prevenir la deficiencia de vitaminas liposolubles, la desnutrición proteica y la función cognitiva.
- Posibilidad de aumentar la supervivencia.
- Otros posibles beneficios asociados son:
 - » Reducir el estrés sufrido por los padres al reducir el tiempo de diagnóstico.
 - » Permitir el consejo genético para futuros embarazos.
 - » Reducir la carga hospitalaria
 - » Reducir costes del tratamiento al prevenir complicaciones.

Efectos adversos/riesgos, principalmente asociados a (79):

- Angustia en los padres ocasionada por resultados falsos positivos en la prueba de cribado.
- Retraso en el diagnóstico, provocado por resultados falsos negativos en la prueba de cribado.
- Conocimiento del estado de portadores de la enfermedad (esta condición no sería un beneficio directo e inmediato para el neonato, y además es realizado sin su consentimiento para ser informado de esa condición).
- Resultados no concluyentes del cribado, existen algunos casos en los cuales el diagnóstico de FQ no puede ser confirmado ni excluido.
- Exposición de los recién nacidos a infecciones nosocomiales por un manejo inadecuado. Por ejemplo a infecciones cruzadas adquiridas

de pacientes de mayor edad con FQ en una sala de espera común (sin segregación de pacientes).

- Potencial discriminación étnica. En una población multiétnica es difícil que una única estrategia de cribado (p.e.: panel de mutaciones empleado) se ajuste a la heterogeneidad de la población.

6.3. Protocolos de cribado

En Europa existen más de 25 programas de cribado neonatal de la FQ con una marcada diferencia en cuanto al diseño del protocolo. Esto es comprensible dada la amplia variación geográfica, étnica y económica del continente, que hace que la completa armonización de los protocolos sea muy complicada. Además, la implementación de un único protocolo podría no ser la opción más apropiada, ya que no se ajustaría a cada uno de los contextos existentes (27).

Para diseñar de forma apropiada la implementación de un programa de cribado neonatal para la FQ es importante formar un grupo de trabajo compuesto por aquellas personas con la responsabilidad de su puesta en marcha, que incluiría a los responsables del programa de cribado neonatal de metabolopatías y a los responsables de las unidades de referencia para la FQ. También es importante la participación de otros profesionales implicados en el manejo de la patología (profesionales especializados en consejo genético, responsables de las unidades diagnósticas, personal de enfermería especializado) junto con asociaciones de padres de niños afectados, para constituir un grupo multidisciplinar (28).

En general los protocolos de cribado neonatal son un proceso complejo y no consisten en la realización de una simple prueba. Abarcan desde la forma en que se invita a los padres a participar en el cribado, pasando por las diferentes estrategias de determinación analítica, hasta el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Todas estas fases deben estar monitorizadas para que los resultados puedan ser analizados y poder así evaluar la calidad de todo el proceso. La FQ es un caso particular debido a que existe una elevada heterogeneidad de estrategias para las determinaciones analíticas, con múltiples opciones para la elección de las etapas del algoritmo a seguir.

La población diana son todos los recién nacidos de una país o región determinada, y cada programa va a variar en función de los protocolos empleados, del punto de corte establecido para la prueba de cribado y en la realización o no de una prueba genética. La elección del panel de mutacio-

nes para el análisis de ADN dependerá de la frecuencia de las mutaciones genéticas presentes en la población diana (distribución geográfica de las mutaciones del gen CFTR). También dependerá del protocolo de la recogida de la muestra de sangre del talón del recién nacido, del acceso a los servicios clínicos, y de la financiación existente. Otros aspectos a tener en cuenta en la elección del protocolo son los relacionados con conseguir un aumento de la sensibilidad de la prueba de cribado, minimizar la necesidad de tomar una segunda muestra de sangre, mantener una baja tasa de detección de portadores no deseados, o reducir la realización de las pruebas diagnósticas (79).

6.3.1. Prueba de cribado

La prueba inicial de cribado consiste en la cuantificación del tripsinógeno inmunorreactivo (TIR) en una muestra de sangre extraída del talón del recién nacido. Un elevado nivel de TIR refleja la obstrucción de los conductos pancreáticos, con reflujo de la tripsina a la sangre. El cribado de la FQ a través de una muestra de sangre está fundamentado en el trabajo de Crossley et al (1979), que encontraron que el TIR estaba significativamente incrementado en los neonatos afectados de la enfermedad (80). El método (kit comercial) más ampliamente empleado es el DELFIA® (*Dissociation-Enhanced Lanthanide Fluorescent Immunoassay*), siendo los sistemas más comunes el PerkinElmerDELFIATM Neonatal IRT kit (B005-112) y el AutoDELFIATM, que consisten en una plataforma de inmunodetección de alta resolución que presentan beneficios sobre el método ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) convencional (80).

6.3.1.1. Toma de la muestra

Se emplea una **muestra de sangre de talón** recogida en papel secante (Guthrie). La muestra de sangre es la misma que se toma de forma rutinaria a los recién nacidos para el cribado de otras patologías (conocida como “prueba del talón”), por lo que el cribado de la FQ podría integrarse en el programa neonatal de cribado de errores innatos del metabolismo.

Es de suma importancia que el talón del recién nacido se limpie cuidadosamente antes de la toma de muestra (80), para evitar que la muestra presente contaminación fecal (79), ya que las heces contienen elevadas cantidades de tripsina/tripsinógeno que pueden dar lugar a elevación del TIR, incluso en trazas de contaminación fecal que pasa desapercibida.

En general, como papel secante se emplea el papel Whatman n° 903, con marcado CE y aceptado por la FDA (81). En el año 2008, la FDA aprobó el papel de filtro, Grado 226, producido por *Ahlstrom Filtration LLC (Holly Springs, PA)* como un dispositivo de colección de sangre (82).

El cribado de la FQ requiere una buena **calidad de la muestra** de sangre (más de la que necesitaría el cribado de fenilcetonuria o el hipotiroidismo congénito), que debe impregnar el papel secante hasta que la sangre lo traspase y la superficie de sangre debe ser igual a ambos lados del papel para la determinación analítica del TIR. Las muestras que están sobrecargadas con múltiples aplicaciones tienen una mayor probabilidad de dar lugar resultados falsos positivos y por tanto dar lugar a la realización de pruebas genéticas innecesarias. Si la sangre no está del todo filtrada a la superficie posterior de la tira de papel de filtro, el resultado del TIR puede ser medido falsamente como bajo (falso negativo). El uso de anticoagulantes también interfiere en la determinación del TIR (80).

El **momento de la toma de muestra** parece tener poco efecto sobre la efectividad del cribado, con resultados similares en programas que realizan la extracción de la muestra en el primer o en el quinto día de vida (3, 79), sin embargo los niveles elevados de TIR en los recién nacidos con FQ se reducen con el tiempo y alrededor de las ocho semanas de vida la determinación deja de ser un indicador fiable de FQ. El centro de programas de cribado neonatal del Reino Unido (80) realiza la toma de la muestra el quinto día de vida del recién nacido. En España, la extracción de la muestra de la sangre se realiza a partir de las 48 horas de vida del bebé, tras la alimentación proteica y para todos los recién nacidos con un peso $\geq 1500\text{g}$ y ≥ 33 semanas de gestación (83).

Para el cribado de la FQ no se suelen analizar muestras tomadas en niños mayores de ocho semanas. En caso de que la muestra de sangre en el talón del recién nacido no pueda tomarse en el momento establecido en el protocolo de cribado, se debe seguir un manejo diferente para **muestras tardías**. La guía de laboratorio del programa de cribado neonatal de FQ del Reino Unido propone una serie de directrices para interpretar el resultado de la prueba de cribado cuando se produce un retraso en la toma de la muestra (anexo 9) (80).

En **casos especiales** como neonatos con una edad gestacional inferior a 33 semanas o un peso inferior a 1500 g, se recomienda seguir un protocolo de doble extracción de sangre, la primera a los 5-7 días de vida y una segunda extracción a los 14-16 días independientemente de los resultados de la

primera determinación, y para todas las patologías incluidas en el cribado (84).

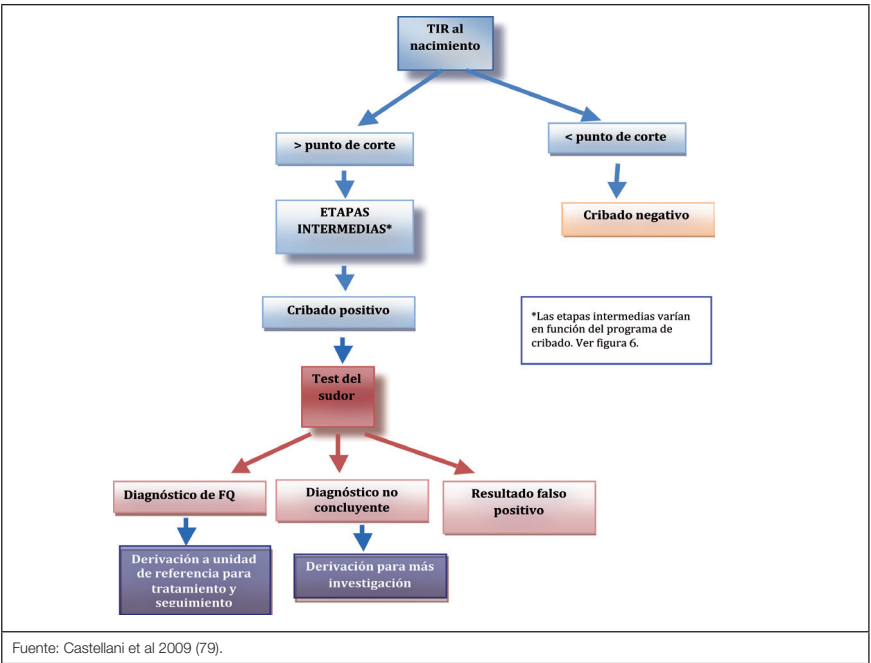
Los recién nacidos con íleo meconial, intestino ecogénico intrauterino, o con riesgo atribuible a su historia familiar, deberían ser considerados de alto riesgo y ser investigados en función de sus características clínicas según los protocolos establecidos de las unidades neonatales (80), además de continuar en paralelo dentro del proceso normal del cribado neonatal (79).

6.3.1.2. Métodos de determinación analítica

Todos los protocolos actuales de cribado de la FQ se basan en la determinación del TIR como prueba inicial de cribado. En función de su resultado puede combinarse con otras determinaciones (repetición del TIR en una segunda muestra de sangre, análisis genético de las mutaciones del gen CFTR, o prueba de la proteína asociada a la pancreatitis (PAP) (figura 4 y 6) (79).

Si los niveles del TIR inicial superan el punto de corte previamente establecido en el protocolo, es necesario poner en marcha las siguientes etapas de la estrategia de cribado que varían mucho de un programa a otro (3, 71).

Figura 4. Protocolo estándar del cribado neonatal de la FQ



1. Primera etapa: determinación del TIR

El valor fijado como **punto de corte** en la determinación inicial del TIR (primera muestra de sangre de talón) es el que tiene mayor trascendencia sobre el funcionamiento del programa de cribado ya que de su elección depende la realización de pruebas complementarias para determinar el resultado final de la prueba de cribado. Este punto de corte es utilizado para decidir si los valores del TIR son lo suficientemente elevados para justificar la realización de las pruebas de cribado posteriores. Sin embargo no existe un valor fijo para este punto de corte del TIR y los diferentes programas de cribado eligen diferentes valores que pueden ser una concentración de TIR establecida previamente, o el valor por encima un determinado percentil calculado en función de los niveles del TIR de las muestras tomadas.

La elección del punto de corte para el TIR inicial va a depender del balance deseado entre sensibilidad y especificidad que se quiera obtener (3, 79). Si se elige un punto de corte bajo se aumenta la sensibilidad de la prueba, pero también se incrementan los resultados falsos positivos, ya que durante las primeras semanas de vida los niveles del TIR se encuentran elevados tanto en recién nacidos con FQ como en los que no presentan la enfermedad. Las consecuencias negativas del elevado número de falsos positivos son que disminuye la especificidad y el valor predictivo positivo (VPP) de la prueba (71). Un punto de corte bajo para el TIR inicial conlleva a que, en caso de realizar posteriormente un análisis del ADN, se realicen numerosos análisis genéticos que incrementarían la detección de portadores de la enfermedad. En caso de no realizar el análisis de ADN, se requerirá la toma de una segunda muestra de sangre en talón en un número elevado de recién nacidos. Además, independientemente de la estrategia empleada, será necesaria la confirmación diagnóstica con el consecuente incremento del número de test del sudor realizados (80). Los resultados falsos positivos también conllevan otros efectos adversos como la angustia innecesaria de los padres hasta el momento en que se descarta la enfermedad.

Desafortunadamente, no existen recomendaciones estandarizadas para este importante test (3) y el punto de corte para la determinación del TIR en la primera muestra de sangre varía entre los diferentes programas. El *Newborn Screening Quality Assurance* recoge un rango de los valores del punto de corte muy amplio (32-170ng/ml en sangre completa) e indica que esto es reflejo tanto de las diferencias entre los distintos kits comerciales del TIR, como las diferencias entre los propios lotes.

Los diferentes programas tanto a nivel nacional como internacional, algunos de ellos en fase piloto, informan de diferentes valores para el punto de corte inicial para el TIR. Cuando utilizan valores específicos, estos se sitúan, generalmente entre 50-105ng/ml. Cuando calculan el punto de corte a partir de los resultados de los niveles de TIR obtenidos en las muestras analizadas, los percentiles elegidos se sitúan en valores ≥ 95 y $\geq 99,8$.

Algunos programas de cribado realizan una única determinación de TIR en esta muestra inicial de sangre de talón y en función de sus resultados el cribado contempla diferentes etapas intermedias (TIR/TIR, TIR/ADN/TIR, TIR/PAP). Otros programas repiten esta determinación del TIR en la primera muestra de sangre (duplicado) en aquellos que superan el punto de corte inicial para obtener resultados más fiables antes de continuar con estas pruebas complementarias. En el Reino Unido, el punto de corte seleccionado para este duplicado está fijado en el percentil 99,5 (ver protocolo de cribado del Reino Unido anexo 10) (80).

- **Control de calidad del test del TIR**

Los kits comerciales más ampliamente empleados para la **determinación analítica del TIR** son el DELFIA® (*Dissociation-Enhanced Lanthanide Fluorescent Immunoassay*) y el ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*). Existen diferencias importantes entre los diferentes kits disponibles en cuanto al valor asignado para el punto de corte inicial y posiblemente también para el punto de corte en caso de una nueva determinación del TIR en una segunda muestra de sangre (descenso del TIR en las primeras semanas de vida). No obstante a pesar de esta variabilidad, todos los test comercializados en la actualidad parecen producir resultados satisfactorios (3, 79). El control de calidad para el material del test del TIR es muy complicado ya que las preparaciones comerciales existentes de tripsina difieren entre las diferentes compañías y lotes en cuanto a la inmunogenia, concentración de proteína o actividad de la tripsina (79). Esta variabilidad no debería suponer ningún problema si se emplean los percentiles como punto de corte (3). En el anexo 11 se muestra la resolución de diferentes test comerciales disponibles y las diferencias existentes según los lotes para la determinación analítica del TIR mostrados por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los EE. UU. (82).

Los laboratorios que estén asociados al programa de cribado deberían seguir las guías/protocolos sobre los valores de la media y los percentiles indicados por el fabricante de los kits comerciales. Además, cada labora-

torio debería adoptar procedimientos para monitorizar sus propios resultados (estadísticas de los valores) de TIR (medias, medianas y percentiles) de sus muestras. Estos resultados obtenidos de forma rutinaria, podrían ser utilizados de forma retrospectiva para calibrar el test y detectar pequeñas diferencias entre los lotes o entre las diferentes casas comerciales (3, 79). Cuando se introduce un nuevo lote del kit para la determinación del TIR, y hasta que no se hayan recogido suficientes datos, cada laboratorio debería continuar utilizando los puntos de corte de los anteriores kits y seguir las instrucciones de la casa comercial (80). En general los kits comerciales incluyen un control interno de calidad de las muestras, que debería existir para cada lote.

El programa del Aseguramiento de la Calidad de los Programas de Cribado Neonatal (NSQAP) del CDC, tiene como función ayudar a los laboratorios para lograr una excelente capacidad técnica y garantizar su funcionamiento a lo largo de todo el volumen de muestras que realizan diariamente. En este programa participan 67 países, entre ellos España. En el informe de enero de 2011, se recogen los resultados de la determinación de TIR en los laboratorios de los EE. UU. y del resto de los países del mundo (anexo 12) (82).

La **estabilidad del TIR** en las muestras de sangre seca es estable a corto plazo, pero no es aconsejable confiar en un resultado de cribado de una muestra que ha sufrido retraso en la entrega.

Diversos trabajos que han analizado el deterioro del tripsinógeno en muestras de sangre seca guardadas a temperatura ambiente mostraron que perdían la mitad de su inmunorreactividad cuando eran medidas mediante radioinmunoensayo durante un periodo de tres meses. Cuando se guardaban durante 10 semanas en una habitación oscura a temperatura ambiente y en seco dentro de una caja especial para este tipo de tarjetas, las muestras de sangre de recién nacidos normales perdían aproximadamente dos tercios del TIR (medido a través del reactivo Sorin® que mide principalmente tripsinógeno).

Empíricamente los resultados de las muestras recibidas con posterioridad a los 14 días tras su recolección deberían ser considerados como sospechosos y repetir la toma de muestra. Sin embargo, unos niveles elevados de TIR en una muestra analizada después de 14 días deberían ser tratados de acuerdo con la estrategia de cribado implementada (80).

2. Etapas intermedias

No existe un protocolo estándar para las etapas posteriores a la cuantificación inicial de los niveles de TIR tras el nacimiento y los diferentes programas de cribado siguen diversas estrategias.

Estas etapas intermedias pueden ser:

- Determinación de los niveles del TIR en una segunda muestra de sangre tomada a los 14-28 días de edad.
- Análisis de las mutaciones del gen CFTR en la muestra de sangre inicial.
- Análisis del PAP en la muestra de sangre inicial.

Muchos programas utilizan estrategias basadas en la combinación de estas etapas (79).

- **Análisis de TIR en una segunda muestra (TIR/TIR)**

En muchos casos la elección de esta etapa intermedia viene determinada por la estrategia de recogida de la muestra de sangre en el talón del programa de cribado neonatal ya establecido, es decir, si se recogen sistemáticamente una o dos muestras de sangre. Si se recogen dos muestras, el análisis de los niveles del TIR en una segunda muestra de sangre, podría ser una opción viable.

En el protocolo TIR/TIR, si los niveles del TIR en la muestra inicial de sangre superan el punto de corte establecido, se tomaría una segunda muestra de sangre de talón a los 14-28 días de edad con el mismo procedimiento empleado para la determinación del primer TIR pero con un punto de corte diferente al inicial (71, 78). La concentración de TIR en la sangre/suero desciende con la edad mucho más rápido en los falsos positivos que en los casos de FQ, y por tanto, el TIR incrementado al mes de edad tiene un valor predictivo positivo más elevado (79). Pero este descenso es muy variable entre los recién nacidos (80). En España, los valores empleados como punto de corte en esta segunda determinación del TIR en los diferentes programas de cribado, se sitúan en $\geq 40\text{ng/ml}$ y $> 60\text{ng/ml}$ (ver tabla 16). Los niños con un TIR incrementado en esta segunda muestra son derivados para la realización de la prueba de confirmación diagnóstica: test del cloro en sudor.

El uso de este protocolo evitaría la identificación de portadores de la enfermedad, como ocurre con el protocolo en que se realiza el análisis de ADN.

La principal desventaja de este protocolo es que podría requerirse una segunda toma de muestra de sangre en un elevado número de niños que requerirían posteriormente la confirmación diagnóstica. Esto supondría exponer a un elevado número de padres a una situación de ansiedad hasta que se confirmara la situación de salud de sus hijos (71). Otra desventaja sería la dificultad para obtener una segunda muestra de sangre del recién nacido en aquellos programas en los que, de forma rutinaria, solo se recoge una muestra de sangre de talón.

- **Análisis de mutaciones del gen CFTR (TIR/ADN)**

La mayoría de los programas de cribado neonatal de la FQ en los que se recoge una única muestra de sangre de forma rutinaria, suelen elegir el análisis de mutaciones del gen CFTR como segunda etapa de la prueba de cribado. Esta prueba genética se realiza en aquellos recién nacidos con valores del TIR por encima del punto de corte establecido en la muestra de sangre inicial y se analiza un determinado panel de mutaciones establecido previamente por el programa de cribado en la misma muestra de sangre.

La utilización del análisis genético en la segunda etapa de la prueba de cribado implica la necesidad de seleccionar las mutaciones del gen CFTR que se van a analizar en el panel. Las opciones son:

- » Analizar solo la mutación más común: $\Delta F508$.
- » Analizar la mutación $\Delta F508$ y las mutaciones asociadas a patología grave.
- » Analizar un panel múltiple de mutaciones que incluya, además, variantes asociadas a una patología más leve o variable.

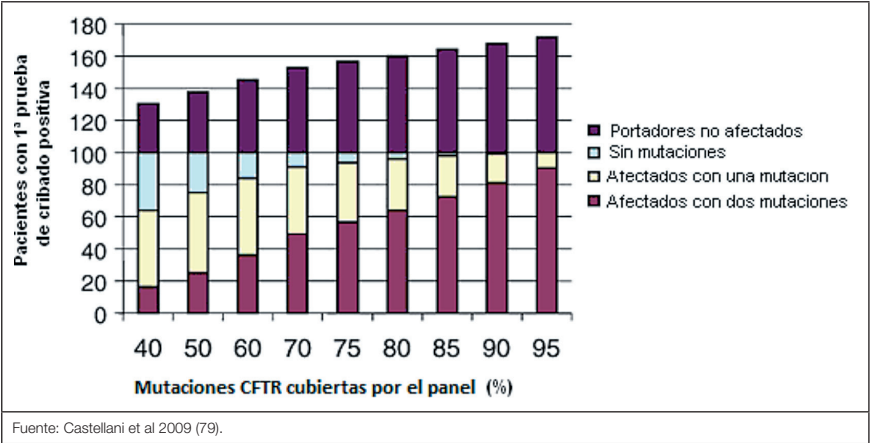
La decisión sobre el panel de mutaciones debería estar basada en aspectos como el objetivo del programa (la sensibilidad que se pretende lograr), el conocimiento científico sobre las relaciones entre el genotipo y el fenotipo, la utilidad clínica (beneficio para el niño), la capacidad del sistema para acoger a un elevado número de resultados positivos del cribado y los costes (78).

Los paneles de mutaciones del gen CFTR para el análisis genético deberían alcanzar una tasa de detección superior al 95% de las mutaciones

presentes en la población a la que va dirigido el programa, pero la heterogeneidad de las mutaciones en muchas poblaciones hace que esto sea extremadamente complicado (19, 22). La primera consideración es elegir entre un panel de mutaciones múltiple o un ensayo que solo analice la mutación $\Delta F508$. La frecuencia de esta mutación en la población diana ayudará a esta elección. El análisis genético elegido debería incluir las mutaciones más frecuentes en los enfermos de FQ de la población a la que va dirigido el programa, englobando también aquellas que afecten a las minorías étnicas.

El porcentaje de mutaciones relevantes que son incluidas en el panel de cribado es un factor importante sobre la sensibilidad. Sin embargo, se ha observado tras aplicar la ecuación de Hardy-Weinberg (sobre la genética de poblaciones) que el incremento en la cobertura del panel de mutaciones por encima del 80% tiene poco efecto sobre los resultados falsos negativos (79). De hecho, por encima de este umbral, la proporción de recién nacidos con una sola mutación detectada y afectados de FQ decae de forma significativa, mientras que el número detectado de portadores no afectados continua incrementándose de forma proporcional a la tasa de detección de mutaciones (figura 5). Los datos mostrados están calculados utilizando la ecuación de Hardy-Weinberg para una población donde el 0,5% de las muestras cribadas inicialmente fueron enviadas para un análisis de mutaciones en un único escenario. Además, se asume que los portadores para todas las mutaciones examinadas están igual de representadas como los portadores de la mutación $\Delta F508$.

Figura 5. Mutaciones CFTR incluidas en el panel y detección de FQ.



Esta ecuación no es aplicable en poblaciones con diversidad étnica y tendencia al mestizaje, o en poblaciones con elevada heterogeneidad de mutaciones. En este caso el incremento de mutaciones en el panel tendría claros beneficios en el cribado (79).

Algunas mutaciones, en particular las de las clases IV (como la R117H) y V (como las A455E o 3849+10kb C→T, o IVS8-5T), están asociados con fenotipos leves y el beneficio de incluir estas mutaciones en el panel no está probado (78). No obstante existe controversia con la inclusión de la mutación R117H, que presenta polimorfismos dando lugar a las formas R117H-T5 y R117H-T7 y que pueden estar tanto en el grupo A (que causan FQ) o B (enfermedades asociadas relacionadas a CFTR) (Tabla 2).

En general, diferentes informes aconsejan cribar todas aquellas mutaciones que presenten una incidencia superior al 0,5%-1% en la población a la que va dirigida el programa de cribado (3, 19, 22, 79). En esta misma línea el informe de la OMS del año 2004 (5) señala que el punto de corte podría ser cribar todas aquellas mutaciones que presentan una frecuencia igual o mayor a 0,5%. Con esta estrategia una mutación podría ser identificada en el 90-95% de los pacientes con FQ en la mayoría de los países europeos (5).

- **Determinación de las mutaciones del gen CFTR**

Este análisis se puede llevar a cabo en laboratorios de investigación, laboratorios de genética molecular o laboratorios privados.

Kits comerciales disponibles

Los actuales métodos analíticos para detectar mutaciones en el gen CFTR varían desde paneles que contienen solo los alelos más frecuentes que causan la enfermedad hasta amplios protocolos de secuenciación/escaneado capaces de detectar nuevas mutaciones y hasta métodos para identificar grandes reordenaciones. Sin embargo, incluso el panel de mutaciones CFTR más extenso no conseguirá la detección de todos los alelos de la FQ en todas las poblaciones en las que se utilice debido a la heterogeneidad genética de estas. Por ejemplo en poblaciones del sur de Europa los paneles comerciales solo alcanzan a cubrir el 50-75% de los alelos y el empleo de un solo kit comercial no asegura una elevada detección de mutaciones presentes (19). Estos kits comerciales están disponibles para un número limitado de mutaciones y suelen tener un coste elevado. Principalmente se utilizan el PCR/OLA CF *genotyping assay* (Celera Diagnóstics v2, Foster City, CA) o Inno-Lipa (Innogenetics N.V: Belgium). Otra técnica también empleada es

la *Amplification Refractory Mutation System* (ARMS) (Cellmark Diagnostics, Zeneca Ltd, UK) (10).

Innogenetics suministra dos test RDB INNO-LiPA. Para el análisis de las mutaciones CFTR normalmente son utilizados de forma consecutiva. Cuando se obtiene un resultado negativo con el primer ensayo RDB INNO-LiPA CFTR17+Tn que analiza las mutaciones más comunes, se realiza el segundo ensayo RDB INNO-LiPA CFTR19 (3).

Luminex también suministra dos ensayos: xTAG® Cystic Fibrosis 39 kit v2, analiza 39 mutaciones, y el xTAG® Cystic Fibrosis 71 kit v2 que analiza 71 mutaciones. Todas las mutaciones del primer ensayo están incluidas en el segundo. No se utilizan de forma consecutiva. La mayoría de las mutaciones adicionales en el segundo ensayo son menos frecuentes (3).

Abbott Molecular suministra un ensayo que analiza 32 mutaciones.

Elucigene suministra cuatro ensayos diferentes. Elucigene CF29 analiza las 29 mutaciones más frecuentes en la población europea de origen caucásico y el Elucigene TM CF-EUI ha sido desarrollado de forma específica y aprobado para el análisis diagnóstico in vitro en Europa e identifica 32 de las mutaciones más frecuentes observadas en el gen CFTR en poblaciones de origen europeo. El Elucigene CF30 ha sido desarrollado y aprobado para su uso rutinario en el programa de cribado neonatal de la FQ en Francia (ver protocolo en anexo 10), y detecta las 30 mutaciones más frecuentes en la población francesa. El Elucigene CF30 también es importante para otras poblaciones europeas, particularmente en las de ascendencia española y escandinava. El Elucigene CF7 es particularmente útil en la comunidad judía Ashkenazi (3).

En el anexo 1 se muestran las mutaciones detectadas por estos kits comerciales.

Aproximadamente el 3% de las mutaciones del gen CFTR portan una larga delección o inserción que no son incluidas en estos test. Test específicos como el ensayo MLPA® (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) (MRC Holland) pueden encontrar estas delecciones o inserciones y por tanto aumentar el número de mutaciones detectadas.

En España, las diferentes CCAA emplean diferentes paneles con un número variable de mutaciones. En la Tabla 16 se muestran las características de los programas nacionales.

- **Control de calidad. Análisis genético de las mutaciones CFTR**

La actualización de las recomendaciones europeas de las guías para el diagnóstico genético de la FQ y de enfermedades relacionadas con el gen CFTR (22), indica que aunque existe un amplio rango de técnicas para la identificación de la secuencia del gen CFTR, no existe un *gold standar* para el análisis rutinario. Los métodos utilizados en el análisis podrían dividirse en dos grupos: 1) métodos dirigidos a las mutaciones conocidas y 2) los métodos de escaneado o exploración. En la tabla 10 se muestran los métodos para la detección de las mutaciones del gen CFTR que más se emplean en Europa y los kits comerciales (22).

Todos los métodos necesitan habilidad y experiencia para su realización e interpretación y los laboratorios deberían tener presente las limitaciones del método elegido y saber qué mutaciones no se pueden detectar ni con los kits comerciales ni con las técnicas desarrolladas en el laboratorio. Esto implica que cada laboratorio, de forma individual, tendrá que elegir el método que más se ajuste a su experiencia, carga de trabajo y su rango de análisis. Estas recomendaciones señalan también la necesidad de establecer redes entre los laboratorios a nivel regional y nacional.

Tabla 10. Métodos más frecuentes en Europa para la detección de las mutaciones del gen CFTR.

Métodos para la detección de las mutaciones conocidas	Mutaciones detectadas	Ventajas	Límites y riesgos
Análisis heteroduplex	Principalmente: ΔF508 y ΔI507. Otras microinserciones/deleciones (2bp mínimo): 394ΔTT (norte de Europa) 1677ΔTA (países del mar negro) 1609ΔCA (España).	Sencillo Rápido	Patrón de migración no específico para una mutación dada.
Análisis de restricción de enzimas	Principalmente mutaciones individuales específicas. Posiblemente un pequeño número de mutaciones pueden ser combinadas en un ensayo.	Sencillo Rápido Utilizado en caso de mutaciones raras	No específico, especialmente si supresión de un sitio (p.e.: G551D y R553X supresión en el mismo sitio <i>Hinc II</i> y W1282X y R1283M el mismo sitio <i>Mnl I</i>).
Hidridación por <i>Reverse dot blot</i>	Hasta 20 mutaciones per multiplex.	Apropiado para series grandes	NE
<i>Innogenetics</i> (Inno-lipa)*	36 mutaciones.	Buena especificidad	NE
ARMS*	Más de 20 mutaciones.	Apropiado para series grandes	Diseño de los “primers” difícil. Resultados basados en ausencia del producto de PCR.
Tepnel (Elucigene)*	28-30 mutaciones.	Buena especificidad	NE
OLA		Apropiado para series grandes	NE
Abbott Molecular (<i>Cystic fibrosis Genotyping Assay</i>)*		Buena especificidad	NE
Métodos para la detección de las mutaciones desconocidas	Mutaciones detectadas	Ventajas	Límites y riesgos
DGGE (<i>denaturing gradient gel electrophoresis</i>)	DGGE, DHPLC, SSCP y secuenciación.	Elevada sensibilidad (>95%)	Difícil automatización Puede perder mutaciones <i>isostables</i> en los homocigotos.
DHPLC (<i>denaturing high performance liquid chromatography</i>)	Enfocado a detectar todas las mutaciones de pequeños pares de bases en la región codificada en los bordes de los intrones.	Elevada sensibilidad (>95%)	Generalmente falla en mutaciones homocigóticas Necesita secuenciar regiones ricas en polimorfismos.
SSCP (<i>Single strand conformation polymorphism</i>)		Sencillo Rápido	Sensibilidad 80-85%.
Sequencing		± 100% de sensibilidad	NE
Quantitative flourescent multiplex PCR	Enfocado a detectar deleciones, inserciones y duplicaciones.	Sencillo Rápido	Sensible a los métodos de extracción. Las duplicaciones pueden ser difíciles de detectar.
MLPA (<i>multiple ligation-dependent probe amplification</i>)*	Todas las regiones codificadas.	NE	NE
*Métodos comerciales disponibles. NE: no especificado. Fuente: Dequeker et al (22)			

Las variantes de la secuencia del gen están asociadas con un amplio rango de fenotipos, principalmente debido a sus diferentes efectos sobre la síntesis y funcionalidad de la proteína CFTR.

Teniendo en cuenta la clasificación de las mutaciones, es esencial para los laboratorios aclarar si las variantes detectadas pueden causar FQ, producir un efecto grave o moderado, si van estar asociadas a enfermedades relacionadas con CFTR, o si van a ser fenotípicamente neutras (ver tabla 2, apartado de genética).

En Europa, el *European Cystic Fibrosis Thematic Network* es un proyecto aprobado por la Unión Europea y coordinado por el *Center of Human Genetics*. Actualmente esta red trabaja en estrecha colaboración con el *EuroGentest Network of Excellence* y el *European Molecular Genetics Quality Network* para mejorar la armonización de la Evaluación Externa de la Calidad en Europa. En esta evaluación participan más de 200 laboratorios a nivel mundial y su objetivo principal es el de evaluar el proceso de forma completa, desde la recepción de la muestra de ADN y su genotipificación, hasta la redacción del informe y su interpretación (85).

El programa de Aseguramiento de la Calidad de los Programas de Cribado Neonatal (NSQAP) del CDC (82), también registra los datos y presenta cuatrimestralmente los resultados de los diferentes laboratorios participantes para mantener y mejorar la calidad de las pruebas de cribado. Los resultados de la monitorización de la resolución de los laboratorios (*proficiency testing*) para la detección de las mutaciones del gen CFTR del año 2011 se muestran en la tabla 11, en donde se observan porcentajes de error relativamente bajos (1,7%).

Tabla 11. Detección de las mutaciones del FQ. Muestras del año 2011.

Cuatrimestre	Muestras analizadas (N)	Resultados correctos (%)	Resultados incorrectos (%)	No evaluadas* (%)	Muestra errónea (%)
Primer	270	100	0	7	0
Segundo	265	98,3	1,7	9,1	0,4
Tercero	275	97	3	26,9	0,4
Cuarto	290	97,5	2,5	14,8	1,7
Total	1100	98,3	1,7	14,6	0,6
*Si una o ambas mutaciones no están en un panel del laboratorio, la muestra no es analizada. Fuente: Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) 2012 (86)					

Los métodos de laboratorio empleados por los 59 laboratorios que participan en este programa en el año 2012 se muestran en la tabla 12. En alguno de ellos se emplea un panel con un número bajo de mutaciones y si se detecta una mutación se continua con un panel expandido.

Tabla 12. Métodos de laboratorio para la detección de mutaciones de la FQ en el año 2012

Método	Número de laboratorios		
	Febrero	Junio	Agosto
Hologic (Third Wave Technologies) Invader Assay	20	21	21
Luminex Molecular Diagnostics X Tag cystic fibrosis kit	9		
Luminex Molecular Diagnostics CFTR IVD		11	11
Gen-Probe Elucigene Assay (CF-29, CF-30, o CF-4, CF-EU)	5*		
Gen-Probe Elucigene ARMS		3	4
Abbott Laboratories	6		
Abbott Molecular CF Genotyping Assay (DNA)		3	4
Sequencing	2*		
PCR/Restriction fragment length polymorphism analysis	2*		
Innogenetics Inno-LIPA	7*	5	4
Allele-specific oligonucleotide PCR	1		
Allelic discrimination assay (TaqMan assay)	3		
In-house PCR with high resolution melt analysis			
Amplification / gel electrophoresis	3*		
In-house single nucleotide primer extension assay (SNUPe)	1		
Capillary electrophoresis visualization	1*		
High resolution Metl Technology	1		
In house assay	1*		
Autogenomics INFINITI ® CFTR-15 assay	1		
No indicado	1		
Otros	-	16‡	14‡

*: Test utilizados además de otro método enumerado.
 †: Otros métodos incluidos: Allele-specific oligonucleotide PCR; Amplification / gel electrophoresis; Autogenomics INFINITI ® CFTR-15 assay; Capillary electrophoresis visualization; High resolution Metl Technology; In house assay; In-house single nucleotide primer extension assay (SNUPe); Matrix Assisted Laser Desorption /Ionization- Time Of Flight (MALDI-TOF) mass spectrometry; PCR/Restriction fragment length polymorphism analysis; PCR/Restriction fragment length polymorphism analysis; Real-time allelic discrimination assay (TaqMan assay); Sequencing.
 ‡: Otros métodos incluidos: Allele-specific oligonucleotide PCR; Amplification / gel electrophoresis; Autogenomics INFINITI ® CFTR-15 assay; Capillary electrophoresis visualization; High resolution Metl Technology; In house assay; In-house single nucleotide primer extension assay (SNUPe); Matrix Assisted Laser Desorption /Ionization- Time Of Flight (MALDI-TOF) mass spectrometry; PCR/Restriction fragment length polymorphism analysis; PCR/Restriction fragment length polymorphism analysis; Real-time allelic discrimination assay (TaqMan assay); Sequencing.
 Fuente: NSQAP (CDC), 2012 (87).

El documento de consenso del uso e interpretación del análisis de las mutaciones de la FQ (19), recomienda que los laboratorios estén organizados a dos niveles. El primero sería a nivel local, donde solo se analicen las mutaciones más frecuentes, consiguiendo de forma ideal una tasa del 75-85% de los alelos que causan la enfermedad en pacientes con fenotipo claramente definido. El segundo nivel podría estar representado por un número limitado de laboratorios nacionales o regionales expertos que analizaran las mutaciones menos frecuentes mediante técnicas más sofisticadas con el fin de conseguir la máxima tasa de detección posible.

Cada laboratorio debe mostrar que sus pruebas son capaces de detectar correctamente el genotipo en las condiciones rutinarias de trabajo. Para evaluar la calidad de las pruebas genéticas para la FQ, la red Europea de FQ (*Cystic Fibrosis European Network*) (85) ha elaborado un plan de evaluación externa de calidad (*External Quality Assessment*) en la que señala que los participantes deben estar cualificados, de manera que se consigan elevados estándares de calidad. La participación regular en esta evaluación externa es una parte esencial del proceso de garantía de calidad y es un requerimiento para la acreditación de los laboratorios. La calidad de la prueba está asociada con el procedimiento de validación diagnóstica y con la mejora continua de la calidad del laboratorio, empleando las normas ISO más recientes del *National Molecular Genetic Agreements*. El estándar mínimo para los países sin un sistema acordado, es la “certificación” (p.e. ISO 9001), pero de forma óptima el laboratorio debería estar acreditado de acuerdo con la norma ISO 17025 o 15189, que asegura el mantenimiento y la mejora continua de los estándares de los laboratorios. El *EuroGentest FP6 Network of excellence* (www.eurogentest.org) junto con el Orphanet (www.orphanet.net) están creando una base de datos para asegurar la calidad incluyendo aquellos laboratorios que están acreditados o certificados (19). En general el programa de cribado debería enviar las muestras a un único laboratorio de genética molecular.

El panel de mutaciones debe ser especificado por los responsables del programa neonatal de la FQ y revisado periódicamente a la luz de nuevos desarrollos tecnológicos y la evaluación continua del programa.

- **Análisis TIR/ADN/TIR**

Esta estrategia contempla una segunda determinación del TIR en una segunda muestra de sangre de talón tomada sobre los 14-28 días de edad en aquellos recién nacidos con un TIR positivo en la primera muestra de sangre y tras haber realizado el análisis de las mutaciones del gen CFTR. De esta

forma se reduciría considerablemente el número de segundas determinaciones en el TIR, en comparación con el protocolo TIR/TIR y también los test del sudor negativos (3). Países como Reino Unido utilizan este completo protocolo (80) anexo 10, que contempla las siguientes etapas:

- Primera determinación de los niveles del TIR en la muestra inicial de sangre del recién nacido recogida el quinto día de vida, con un punto de corte de 60ng/ml.
- Si se supera este punto de corte inicial, se realiza una duplicación de la determinación del TIR en la misma muestra de sangre inicial y se establece un nuevo punto de corte para esta réplica (percentil >99,5).
- Los que superen estos valores serán sometidos a una prueba genética para la detección de las mutaciones del gen CFTR (panel con 4 mutaciones).
- Si se detectan dos mutaciones los recién nacidos son clasificados como sospecha de FQ.
- Si se detecta una mutación, se realiza un panel de 29 o 31 mutaciones. Si se detectan dos se clasifican como: sospecha de FQ. Si solo se detecta una, se realiza una segunda determinación analítica del TIR en una segunda muestra de sangre tomada el día 21-28 de vida, con un nuevo punto de corte.
- Si no se detecta ninguna mutación, pero los niveles de TIR fueron superiores al percentil 99,9 ($\pm 120\text{ng/ml}$) se realiza también una segunda determinación analítica del TIR en una segunda muestra tomada el día 21-28 de vida, con un nuevo punto de corte. El algoritmo completo de cribado se muestra en el anexo 10.
- **Análisis TIR/ADN o TIR/TIR**

En Francia se sigue el protocolo de una primera determinación analítica del TIR en una muestra de sangre tomada el tercer día de vida del recién nacido, con un punto de corte inicial de 65ng/ml. Si los valores del TIR inicial son iguales o superiores a este valor se realiza un análisis de ADN con un panel de 30 mutaciones, con el fin de cubrir el 80-85% de las mutaciones presentes en esa población (8). En caso de que los padres no den el consentimiento para la realización de una prueba genética a sus hijos, se realiza una segunda determinación analítica del TIR en una segunda muestra de sangre tomada

el día 21 de vida del recién nacido. El punto de corte del TIR en este caso será de 40ng/ml. El algoritmo completo de cribado se muestra en el anexo 10.

- **Análisis TIR/ADN “a prueba de fallos”**

En algunos programas se emplea una estrategia para el protocolo de TIR/ADN llamada a “prueba de fallos.” En ella se elige un punto de corte muy elevado para que el TIR inicial sea considerado como resultado positivo del cribado, independientemente de los resultados del análisis de ADN. Por ejemplo en Massachusetts, se utiliza para el punto de corte del TIR los valores que se corresponden con el 0,2% (actualmente con el 0,1%) más elevados de la población para identificar a los recién nacidos con FQ que presentan mutaciones no incluidas el panel empleado en el programa de cribado neonatal (78).

- **Análisis TIR/PAP**

La proteína asociada a la pancreatitis (PAP) es una proteína que está ausente en individuos sanos, pero es sintetizada en grandes cantidades cuando existe patología pancreática, encontrándose concentraciones elevadas en la sangre de los recién nacidos con FQ (71). La medición de la PAP es técnicamente posible en la muestra recogida de forma rutinaria en el programa de cribado neonatal de metabolopatías ya implementado.

La PAP como prueba de cribado neonatal para la FQ, sola o combinada con la determinación de TIR empezó a emplearse en diversos estudios pilotos en países como Alemania, Holanda, Francia, Australia y Bélgica (3).

En Alemania, los datos iniciales que comparan los resultados del protocolo de TIR/PAP con los de TIR/ADN (con las cuatro mutaciones más frecuentes de su población) muestran una tasa de detección similar en ambos protocolos y una buena sensibilidad y especificidad para el protocolo de TIR/PAP (88).

En Holanda, tras los resultados de un estudio piloto (CHOPIN) llevado a cabo entre los años 2008-2009, la Consejería de Salud (*Health Council of the Netherlands*) recomendó la implementación a nivel nacional del cribado neonatal de la FQ en cuatro etapas: TIR + PAP + ADN panel de mutaciones + análisis extendido de las mutaciones (89) (90). Este protocolo fue elegido por tener una elevada especificidad y reducción de la detección de portadores y formas menos graves de la enfermedad. El protocolo TIR +

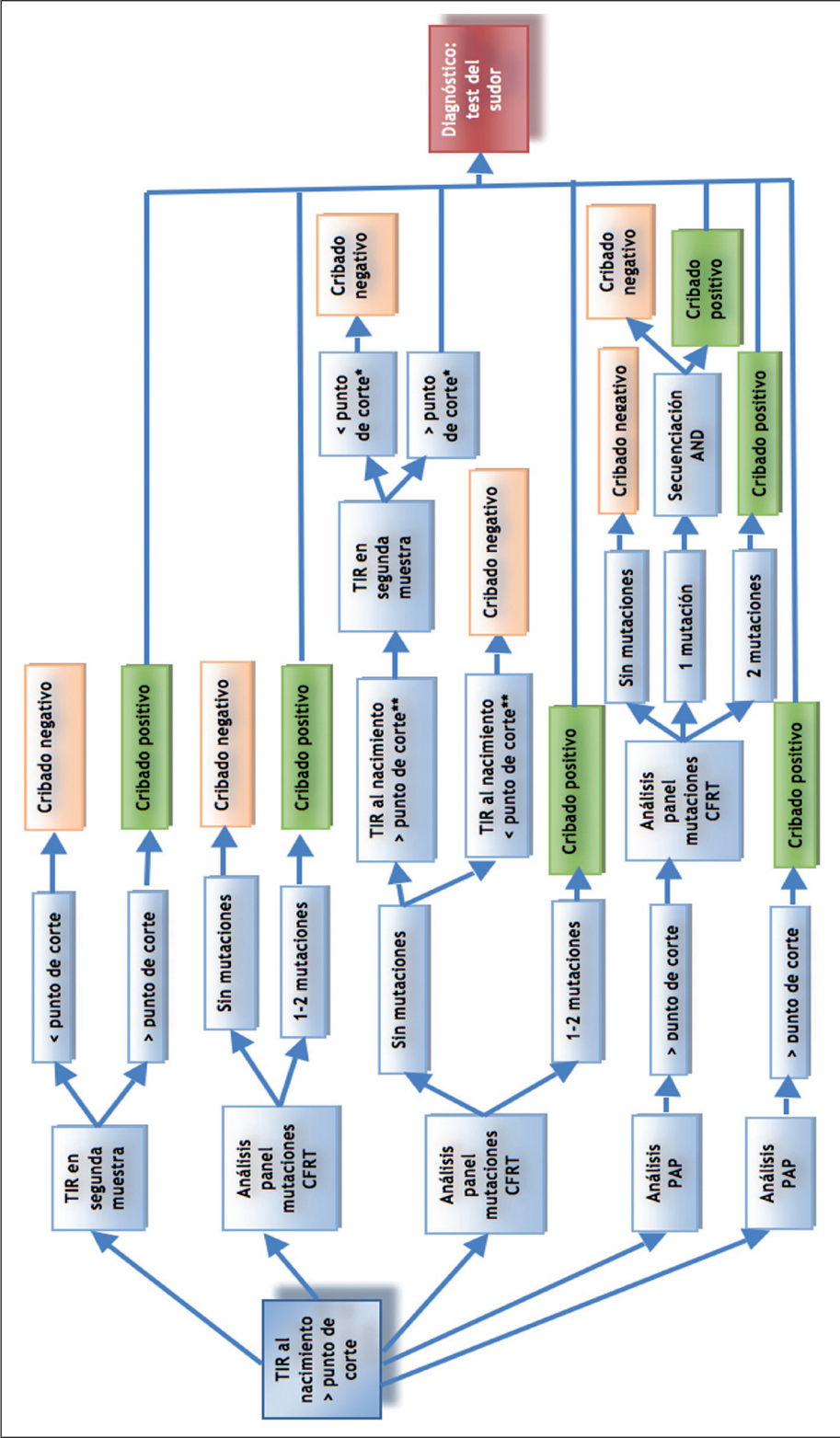
ADN panel de mutaciones + análisis extendido de las mutaciones, también presentó una elevada especificidad pero presenta el problema de identificar a portadores y formas menos severas de la enfermedad. La medición del PAP como segundo paso añadido a este protocolo reduce este efecto no deseable (91).

Los factores que podrían afectar a los niveles de PAP en sangre son la necesidad de transfusión sanguínea y la toma de muestra (sangre de talón) después de 7 días (168 horas) que conllevaba a un incremento clínicamente significativo de la PAP con un mayor riesgo de un resultado falso positivo del cribado. Otros factores como el sexo, la edad gestacional y peso al nacer conllevaban ligeras diferencias en la concentración de la PAP pero sin consecuencias para el cribado (92).

La determinación de la PAP como prueba de cribado podría evitar los problemas surgidos por la utilización de pruebas genéticas o la necesidad de una segunda toma de muestra de sangre (3, 79). Así, esta estrategia podría ser una alternativa al protocolo TIR/ADN en caso de problemas éticos o prácticos, o por no poder obtener el consentimiento informado para la prueba genética, por ejemplo.

En la figura 6 se representan las posibles estrategias de cribado neonatal de la FQ. Como ejemplos de las diferentes estrategias, en el anexo 10 se muestran los protocolos completos de los programas del Reino Unido y Francia.

Figura 6. Estrategias utilizadas en los diferentes programas de cribado neonatal de la FQ



Fuente: modificado a partir de Castellani et al 2009 (79) y Proesmans et al 2010 (3) (81).

* El punto de corte para la segunda muestra de TIR es más bajo que el punto de corte al nacimiento.

** Si el TIR al nacimiento excede muy por encima al punto de corte inicial, el protocolo conlleva la toma repetición de la muestra incluso si no se han detectado mutaciones.

6.3.1.3. Sensibilidad y especificidad de las estrategias de cribado

La sensibilidad y especificidad del programa de cribado neonatal de la FQ son complejas de calcular y dependen de la estrategia de cribado empleada que, como se ha visto, es muy heterogénea y con múltiples combinaciones. Los puntos claves son la elección del punto de corte de los niveles del TIR en la primera muestra de sangre y la elección de las siguientes etapas de la estrategia de cribado como el número de mutaciones incluidas en los paneles (kits comerciales utilizados) o los sucesivos puntos de corte de TIR en una segunda muestra de sangre, si es el caso. Algunos autores señalan que el valor del TIR inicial es el punto más crítico para determinar la sensibilidad del cribado, incluso más que el número de mutaciones del gen CFTR incluido en los paneles (93, 94). Pese a su importancia, no existe un valor establecido de forma generalizada y es un reto optimizar el punto de corte del TIR inicial para aumentar la sensibilidad sin aumentar los falsos positivos.

A partir de los datos del ensayo de Wisconsin (93), un estudio revisó casi un millón de recién nacidos entre los años 1994-2008. Se observó que con un punto de corte del TIR $\geq$ percentil 96, la sensibilidad pasó del 90% con un panel de una única mutación ($\Delta F508$) a un 97,3% con un panel que incluía 23 mutaciones. Señala que el percentil empleado como punto de corte del TIR es idóneo, ya que tras realizar una correlación con diferentes valores encontraron que el 29% de los pacientes diagnosticados con una mutación, presentaron niveles por debajo del percentil 99, que es normalmente empleado en muchos programas de cribado neonatal a nivel mundial. En esta misma línea, el protocolo empleado en Massachusetts (TIR + ADN), encontró que con un punto de corte inicial del TIR con un percentil ≥ 99 se perdía hasta un 16% de sensibilidad en relación con el empleo del percentil ≥ 95 (95). En el programa de Michigan se aconsejó reconsiderar la utilización de puntos de corte del primer TIR por encima del percentil 96 ya que detectaron varios casos de FQ alrededor de este y que serían perdidos en caso de emplear percentiles superiores al 99 (96).

En el Reino Unido un estudio con un seguimiento a 30 años, indicó que el aumento del número de mutaciones en el panel inicial (de 1 a 4) fue más sensible, pero la mayor parte (79%) de los casos no detectados de FQ fueron perdidos debido al punto de corte del TIR inicial. Por otra parte la mejora del VPP se incrementó (del 67,3% al 85,9%) tras la incorporación del análisis del ADN con el cambio de protocolo de TIR + TIR a TIR + ADN + TIR (94). La sensibilidad parece aumentar en función del número de mutaciones incluido en el panel del protocolo de cribado. Sin embargo, más que el número incluido, es importante tener en cuenta el porcentaje (frecuencia)

de mutaciones que dicho panel cubre en una población en concreto. Además si el panel se expande mas allá de las mutaciones frecuentes, puede dar lugar a efectos no deseados como la detección de mutaciones con consecuencias fenotípicas desconocidas, además de identificar a un elevado número de niños con el Síndrome Metabólico relacionado con el gen CFTR (CRMS). Este término se propuso para describir a aquellos niños identificados por sus elevados niveles de TIR en el cribado neonatal y que presentan valores <60 mmol/l y con una o dos mutaciones, con al menos una de ellas no clasificada de forma clara como “mutación causante de FQ” (97).

Los diferentes programas de cribado informan que la sensibilidad del cribado neonatal de la FQ se sitúa entre el 70 y el 100% según el protocolo de cribado elegido (90, 93, 95, 98). Con una especificidad del 99,4 al 99,9 (90, 98) (tabla 13).

En abril de 2012 se publicó una revisión sistemática realizada por la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) en la que se evaluó la precisión diagnóstica del cribado neonatal de la FQ (77). En general informaron que los diferentes protocolos consiguen una buena sensibilidad y especificidad, pero el valor predictivo positivo (VPP) no es muy elevado o no se facilita. Una excepción es el protocolo empleado en Holanda que con la estrategia: TIR + PAP + DNA + Secuenciación, informa de un VPP de hasta 97,5% (90).

Tabla 13. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de los diferentes protocolos de cribado.

Protocolo	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
TIR + TIR				
1 ^{er} TIR >105ng/ml; 2 ^o TIR >70 ng/ml	80,2	-	-	-
1 ^{er} TIR ≥ percentil 99,5; 2 ^o TIR ≥ percentil 99,9	93,8	-	67,3	-
1 ^{er} y 2 ^o TIR > percentil 99	86,6	99,4	3,5	99,9
TIR + ADN (1 mutación: ΔF508)				
1 ^{er} TIR > percentil 99	89,9	99,9	20,1	99,9
1 ^{er} TIR ≥ percentil 96	90,0	-	-	-
TIR + ADN (5 mutaciones)				
1 ^{er} TIR > percentil 99	71,4	99,9	-	-
TIR + ADN (12 mutaciones)				
1 ^{er} TIR > percentil 99	95,8	99,9	18,3	99,9
TIR + ADN (23 mutaciones)				
1 ^{er} TIR ≥ percentil 96	97,3	-	-	-
TIR + ADN (25 mutaciones)				
1 ^{er} TIR >105ng/ml	90,6	-		
1 ^{er} TIR ≥ percentil 96	96,2	99,8		
TIR + ADN (30 mutaciones)				
1 ^{er} TIR ≥ 65ng/ml	96,45	-	-	-
TIR + ADN (29 mutaciones) + TIR				
1 ^{er} TIR ≥ percentil 99,5	90,2	-	85,9	-
2 ^o TIR ≥ 99,9				
TIR + ADN (50 mutaciones) + TIR				
1 ^{er} TIR ≥ 65ng/ml (percentil 99)	90,5	99,91	16	-
2 ^o TIR ≥ 30 y 50ng/ml				
TIR + DNA + Secuenciación				
1 ^{er} TIR >60µg/l	100	99,99	64,9	-
TIR + PAP*				
1 ^{er} TIR > percentil 99	85,7	99,9	12,3	-
1 ^{er} TIR >60ng/ml	95,0	99,9	-	
1 ^{er} TIR ≥50ng/ml	76,19	99,82	7,84	
TIR + PAP* + DNA (32 mutaciones)				
1 ^{er} TIR ≥50ng/ml	71,42	99,99	62,5	-
TIR + PAP* + DNA + Secuenciación				
1 ^{er} TIR >60ng/ml	95	99,99	97,5	-
*Diferentes puntos de corte en función de los niveles detectados de TIR tras ser el primer TIR positivo. VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo. Fuente: elaboración propia a partir de diferentes fuentes (77, 90, 93-96, 98).				

Aunque el cribado neonatal identifica la mayor parte de los niños con FQ, existen muchos factores en el programa que pueden dar lugar a la pérdida de casos diagnosticados de FQ (**falsos negativos**). En este sentido los profesionales deberían tener en cuenta que aproximadamente el 5% de los casos podrían perderse y un resultado negativo no debería descartar un seguimiento apropiado de los niños en caso de que se presenten síntomas que sugieran la enfermedad (94). Las posibles causas que pueden encabezar la existencia de pérdidas o retrasos en el diagnóstico de casos se muestran en la tabla 14 (99).

Tabla 14. Factores que intervienen en la pérdida o retraso del diagnóstico.

Sala de recién nacidos	No obtención de la muestra de sangre de talón. Mala calidad de la muestra obtenida. La muestra no coincide con el recién nacido.
Laboratorio centralizado	Intercambio de muestras en el laboratorio. Punto de corte del TIR inicial no apropiado. Nivel de TIR del recién nacido por debajo del punto de corte (falso negativo biológico). En el protocolo de TIR + TIR, no obtención de la segunda muestra de sangre o por debajo de del punto de corte. En el protocolo de TIR + ADN, presencia de mutaciones no frecuentes. Errores de laboratorio (medición del TIR o análisis de ADN). Errores administrativos en la comunicación del resultado del cribado al clínico.
Seguimiento	Errores administrativos que pueden dar lugar a la falta de información entre el clínico y la familia. Error en la medición del test del sudor. Punto de corte inapropiado en el test de sudor.

Casos especiales. Existen otros factores no analíticos que afectan a los resultados del cribado y potencian los resultados falsos positivos o falsos negativos, con su importante repercusión (80). Además de una toma de muestra tardía, existen otras causas por las que puede disminuir la concentración del TIR y que pueden ocasionar falsos negativos:

- Muchos recién nacidos con FQ e **íleo meconial**, tienen mayor probabilidad de presentar un resultado negativo en el cribado durante la primera semana de vida, sin embargo, las concentraciones del TIR pueden ser claramente anormales una o dos semanas más tarde.

- Los efectos de las **transfusiones de sangre** sobre el TIR no están del todo claros, pero podría dar lugar a un resultado falso negativo. Por tanto se aconseja repetir la muestra, como mínimo, a las 72 horas.
- Las **infecciones virales** que producen una gastroenteritis aguda o enfermedad respiratoria también podrían dar lugar a un resultado falso negativo en el cribado.
- También se han observado falsos negativos en neonatos prematuros o de bajo peso.

En el caso de los **falsos positivos**, se debe completar el protocolo establecido y, si no se encuentra ninguna mutación, buscar el motivo de los elevados niveles de TIR y considerar si se requiere una investigación más profunda (repetir el análisis de TIR, realizar la prueba del sudor, etc.) (80). Hay determinadas situaciones en las que el TIR está elevado y pueden dar lugar a falsos positivos:

- El TIR se incrementa de forma significativa con el grado de prematuridad, sobre todo en niños nacidos con menos de 29 semanas de gestación.
- También se han asociado elevados niveles de TIR con infecciones congénitas, fallo renal, atresia intestinal y diabetes insípida nefrógena.
- En recién nacidos con anomalías cromosómicas también se ha observado un elevado nivel de TIR, particularmente en las trisomías 13 y 18.

6.3.1.4. Definición de los plazos

Los programas de cribado neonatal de la FQ deben definir el momento en que se deben tomar las muestras y el tiempo que debe transcurrir entre las diferentes etapas.

Es imprescindible asegurar que se cumplan los plazos de cada una de las etapas del cribado y el proceso de información de los resultados para optimizar el manejo del recién nacido en el que se detecta la enfermedad y minimizar al máximo el estrés potencial que pueden experimentar las familias. En los casos de recién nacidos especiales (edad gestacional < a 33 semanas o peso < de 1500gr) y en las muestras tardías se seguirán los protocolos específicos establecidos.

Como ejemplo, en el anexo 13 se muestran los plazos establecidos en el programa neonatal de la FQ del Reino Unido.

6.4. Manejo de las muestras residuales

El cribado neonatal de la FQ se realiza en el marco de un programa más extenso que engloba la detección de otras enfermedades endocrinas y metabólicas en las que se utiliza la prueba del talón (sangre del talón del recién nacido). La tecnología actual permite la medición en muestras de sangre seca impregnada en papel de un elevado número de metabolitos incluido el estudio del ADN, este puede ser estable durante años, incluso conservado a temperatura ambiente.

Una vez realizados los procedimientos analíticos, quedan muestras residuales que se almacenan a corto plazo para posibles comprobaciones analíticas dentro del programa de garantía de calidad. También pueden ser almacenadas a largo plazo para investigación, dado su potencial valor científico. Si se toma la decisión de conservarlas más allá del periodo establecido para los objetivos de garantía de la calidad del programa, se debe garantizar que se respeten los principios éticos fundamentales en medicina e investigación (81). Las condiciones para el manejo y conservación de las muestras biológicas con fines de investigación vienen recogidas en la Ley de Investigación Biomédica (61) y son mucho más rigurosas que para fines asistenciales (codificación o anonimización, tiempo de conservación, biobancos, responsable del biobanco, tipo de investigación, etc.). Todos estos detalles deben explicitarse en la hoja de información al paciente.

Cada centro de cribado neonatal debería incluir en su protocolo un apartado sobre el tratamiento que van a recibir las muestras residuales. En este apartado se debería establecer el periodo y las condiciones de conservación para futuras comprobaciones analíticas, en función de los métodos de cribado que incluya el programa (máximo 1 año), así como la conducta a seguir una vez transcurrido este periodo: destrucción controlada por incineración, o retención y almacenamiento para usos futuros en investigación.

Si se toma la decisión de retenerlas y almacenarlas, debe elaborarse un documento, que debe ser revisado y aprobado por un comité de ética y comunicado a las autoridades de salud pública, y en el que se expliciten las condiciones para el manejo. Como mínimo se indicará (81):

- Las condiciones de almacenamiento (temperatura, espacio físico, ubicación) y duración del mismo.
- El sistema de ordenación y situación en cuanto a su grado de identificación (anonimizadas irreversiblemente, codificadas, identificadas).
- La cadena de custodia de las muestras y de la información que se les pueda asociar.
- La finalidad del almacenamiento (investigación biomédica).
- El sistema para garantizar que los padres estén informados de la retención y almacenamiento de las muestras con finalidades de investigación y de sus derechos para oponerse a ello y pedir su destrucción cuando lo deseen (documento de consentimiento informado).

6.5. Diagnóstico

La prueba de cribado clasifica a las personas según su probabilidad de tener una determinada enfermedad. No es una prueba de diagnóstico definitiva. Tras el resultado positivo en la prueba de cribado neonatal de la FQ, es necesario realizar otras pruebas que confirmen el diagnóstico.

6.5.1. Test del sudor

El test del sudor mide la concentración de cloruro en el sudor y es la prueba de referencia (*gold standar*) para el diagnóstico de la FQ. La realización de este test es obligatoria para confirmar los resultados positivos de la prueba de cribado, incluyendo aquellos casos en los que se detectaron dos mutaciones para el gen CFTR tras el análisis del ADN (3, 78, 79, 100). Este test es un proceso clave en todo programa de cribado de la FQ, ya que aporta la confirmación diagnóstica del resultado de la prueba de cribado. Consiste en la cuantificación del ion Cl⁻ del sudor y presenta unos valores de sensibilidad del 98%, especificidad del 83% y un VPP del 99,5% (101). Con una tasa de falsos negativos del 12%, varía según los métodos empleados y sus causas son generalmente un secado insuficiente de la piel y especialmente una cantidad de sudor insuficiente. La incidencia de los falsos positivos se sitúa sobre el 15%, y en general pueden ser debidos a la presencia de una patología no asociada a la FQ y que produzca un incremento del sudor, como trastornos hidroelectrolíticos generales, malnutrición, presencia de edema o

determinada afecciones cutáneas exudativas como el eccema. Sin embargo, las causas principales siguen siendo el incumplimiento de una o varias etapas del protocolo (100).

La única prueba de sudor aceptada es el test cuantitativo de iontoforesis con pilocarpina, método que estimula la sudoración que se recoge posteriormente. Existen dos métodos validados para recoger el sudor: en papel de filtro o gasa presecados y el método Macroduct TM (*Macroduct Sewat Collection System*, Wescor Inc. Logan, EE. UU.), que utiliza un disco cóncavo y tubo espiral de plástico para la recogida del sudor. Por su sencillez este es el más ampliamente utilizado (102).

El análisis del sudor en recién nacidos es un reto y debe ser realizado de acuerdo con guías específicas (3, 79). La Guía Europea para la mejor práctica del cribado neonatal (79) realiza las siguientes recomendaciones tras un resultado positivo en el cribado:

- La concentración de cloruro en el sudor es el *gold standar* para el diagnóstico de FQ.
- La recogida del sudor y su análisis debe realizarse en laboratorios con la adecuada experiencia. Los estándares internacionales indican que un laboratorio debería procesar al menos 50 determinaciones al año.
- Cuando se emplee una gasa de 2 X 2 pulgadas (2,54 X 2,54 cm) o papel de filtro, el peso mínimo de sudor recogido debería ser 75 mg. Cuando se utilice un sistema capilar (MacroductTM), los electrodos y el área de estimulación son más pequeños y la muestra mínima aceptable es de 15µL (calculada para asegurar una tasa de secreción de sudor mayor que 1 g m⁻² min⁻¹). Este sistema es el de elección para un programa de cribado ya que requiere menos cantidad de sudor para un diagnóstico correcto, aunque puede incrementar el coste del análisis del sudor (3).
- El test del sudor puede realizarse a las dos semanas de edad cuando el recién nacido tiene un peso ≥ 3 kg. Los niños deben estar hidratados y sin signos de enfermedad sistémica. Cuando esté clínicamente indicado, puede realizarse a partir de los 7 días de edad, pero existe una elevada probabilidad de no obtener la cantidad suficiente de sudor.

- La duración de la toma de sudor debe estar comprendida entre 20-30 minutos. Es preferible la recogida del sudor de dos puntos diferentes a tener muestras con cantidad insuficiente. En caso de que la toma de muestra sea insuficiente, no debe juntarse con otra toma. El test debe ser repetido.
- El sodio en sudor también está elevado en pacientes con FQ, pero diferencia peor que el cloruro y por tanto no debe emplearse en el diagnóstico de la FQ.
- La conductibilidad del sudor no debe utilizarse como prueba diagnóstica de la FQ.
- Algunas mutaciones CFTR que claramente causan FQ (en particular la 3849+10kb C>T) pueden estar asociadas con valores del sudor normales o equívocos.
- La determinación del cloro en sudor debe realizarse lo antes posible tras la recogida de la muestra, para reducir el tiempo de espera de las familias.

Se localizó, además, una guía para la realización del test del sudor para el diagnóstico de la FQ realizado por un grupo multidisciplinar del Reino Unido y basado en la evidencia (103). Esta guía aborda de forma detallada diferentes aspectos como la información para el paciente, la aplicabilidad del test, la toma de sudor (las soluciones de electrolitos, tiempo de iontoforesis, el medio y plazo de toma de la muestra, análisis del sudor, etc.), la calidad, la interpretación de los resultados y quién debe llevar a cabo la prueba y su experiencia. Pese a que no hay evidencias científicas, parece que la experiencia en la realización del procedimiento influye en su resultado. Esta guía establece que la recogida de la muestra puede ser llevada a cabo por diferentes profesionales de la salud, pero que se requiere un mínimo de muestras al año para mantener un nivel de calidad adecuado (número mínimo de 50 test/año y de 10 muestras tomadas por persona/año), y que todo el personal que realice el procedimiento debe tener la cualificación y la experiencia necesaria de un amplio aprendizaje con una validación regular. Además, se recomienda que el test de sudor se realice únicamente en laboratorios certificados.

En cuanto a la información al paciente, señalan que hay que preparar a los progenitores antes de la realización de la prueba y obtener el consentimiento informado. La información debe explicar por qué se realiza la prueba, los posibles riesgos, lo que experimentará el paciente y la información de

contacto para más detalles en relación con la prueba y los resultados finales (103).

6.5.2. Interpretación diagnóstica

- **Diagnóstico de FQ.** Los recién nacidos con un resultado positivo en el cribado y una concentración de cloruro en el sudor por encima de 60mmol/l, van a ser diagnosticados de FQ, incluso en ausencia de signos clínicos.
- En los recién nacidos con un resultado positivo en el cribado y una concentración de cloruro en el sudor inferior a 30mmol/l se descarta el diagnóstico de FQ.
- Los resultados que sean fisiológicamente no coherentes deberían ser cuestionados (p.e.: cloruro o sodio por encima de 150mmol/l).
- **Diagnóstico no concluyente.** En algunos casos el diagnóstico es incierto, especialmente cuando se detectan mutaciones con consecuencias fenotípicas no claras, o cuando se encuentra una mutación y los niveles de la prueba del sudor se sitúan en un rango intermedio: 30-60mmol/l (borderline). En estos recién nacidos se debe seguir una evaluación y manejo especial.

El grupo de trabajo de cribado neonatal de la Sociedad Europea de FQ (*European Cystic Fibrosis Society*) llegó a un consenso sobre la evaluación y manejo de los niños con resultado no concluyente tras la prueba del sudor (79):

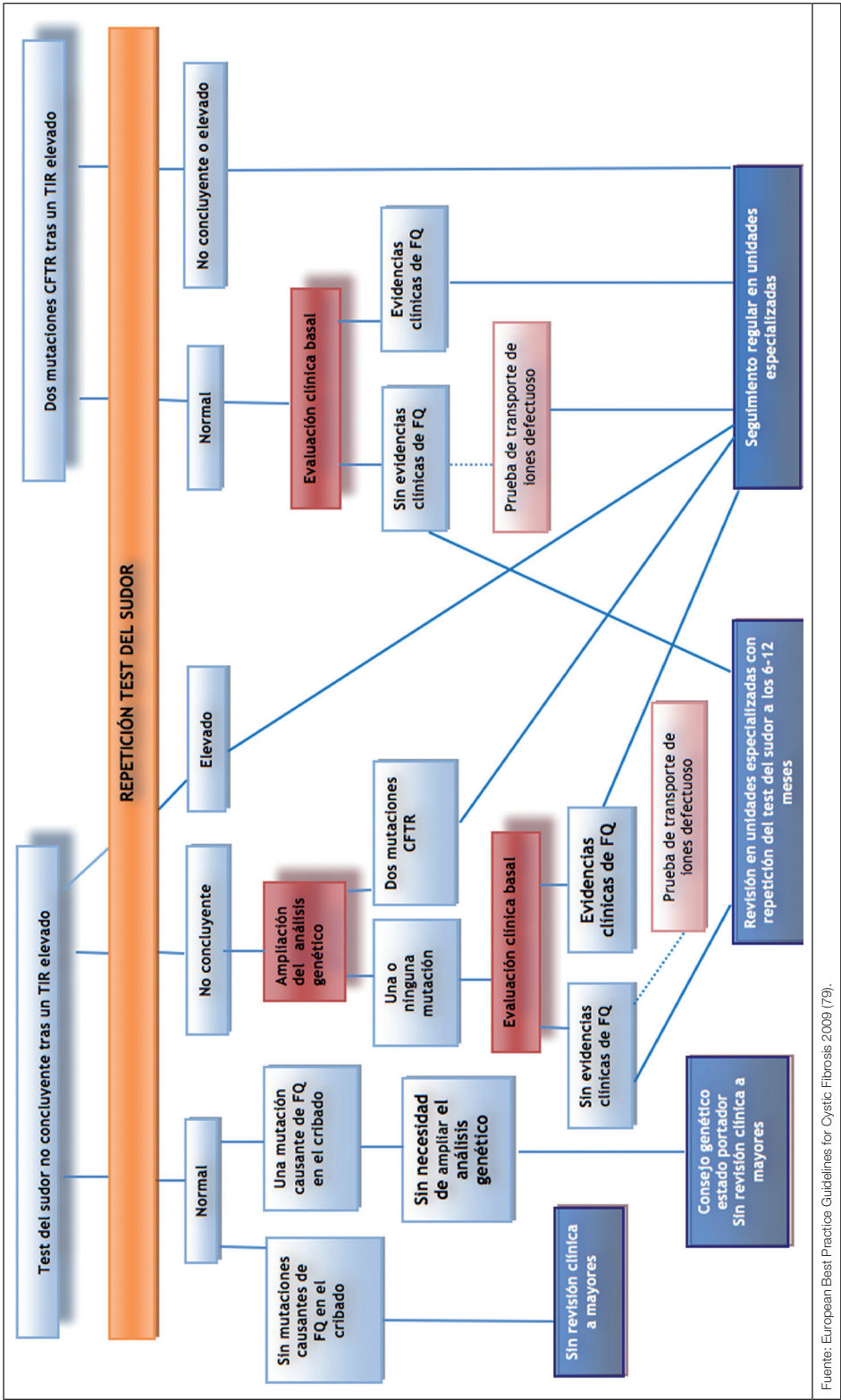
- » **Repetición del test del sudor.** En laboratorios con experiencia.
- » **Análisis extendido de ADN.** Debería realizarse un análisis del gen CFTR más completo que el efectuado en el protocolo de cribado (p.e.: en protocolos que inicialmente examinan un panel reducido de mutaciones, deberían extenderse a las mutaciones específicas de la población diana). Este análisis ampliado del ADN debería ser congruente con el nivel de sospecha. Debe ponerse especial atención en evitar el reconocimiento de mutaciones con un potencial patogénico no claro (p.e.: mutaciones tipo *missence* identificadas por secuenciación del gen CFTR). Los niños reconocidos como heterocigotos para la mutación R117H

deberían tener una caracterización a mayores de la región variante poli T (timidina).

- » **Evaluación clínica basal.** Aunque los niños con FQ podrían ser asintomáticos o con pocos síntomas en los primeros meses de vida, es importante una búsqueda cuidadosa de características clínicas de la FQ. La evaluación clínica debe realizarse en unidades de referencia de FQ e incluir evaluación de enfermedad respiratoria (cultivos y radiografía de tórax) señal de FQ. Podrían ser necesarias investigaciones complementarias en función de los síntomas, y evaluación de enfermedad respiratoria (cultivos y radiografías de tórax) y enfermedad no respiratoria (p.e.: examen de la elastasa fecal).
- » **Pruebas del defecto en el transporte de iones.** Existen técnicas electrofisiológicas disponibles para mostrar el defecto en el transporte de sal que caracteriza a la FQ. Técnicamente algunos de estos test son un reto en neonatos y se realizan en unos pocos centros especializados. Ninguno tiene la validez del test del sudor o del análisis genético del gen CFTR, pero podrían ser una información adicional en los casos con resultados no concluyentes.

El algoritmo diagnóstico propuesto por el grupo de trabajo de la Sociedad Europea de FQ y Cribado Neonatal de la FQ en las guías de buenas prácticas (79) se muestra en la figura 7.

Figura 7. Algoritmo diagnóstico para resultados no concluyentes en la prueba de sudor en el cribado de FQ.



Fuente: European Best Practice Guidelines for Cystic Fibrosis 2009 (79).

6.6. Características de los programas de cribado neonatal de la FQ

La heterogeneidad de las estrategias empleadas en los programas de cribado neonatal de la FQ a nivel internacional y nacional se muestra en las tablas 15 y 16. En la tabla 17 se muestran los beneficios y desventajas de las estrategias de cribado más comunes de los diferentes programas de cribado y en la 18 las recomendaciones sobre las diferentes estrategias de cribado realizadas por diferentes organismos internacionales (3, 8, 71, 79, 80, 89). En el anexo 14 se muestran las características y resultados de diferentes programas a nivel internacional.

Tabla 15. Características de los programas internacionales de cribado neonatal de la FQ

País		Primera etapa	Etapas posteriores*			Especificaciones
			2º paso	3º paso	4º paso	
Alemania	Dresden	TIR	ADN PAP	-	-	Desde enero 2008; TIR + PAP
	Heidelberg	TIR	ADN PAP	-	-	Estudio piloto desde abril 2008
Australia y Nueva Zelanda		TIR	ADN	-	-	ΔF508 en Australia 4 mutaciones en Nueva Zelanda
Australia	Victoria	TIR	TIR	Test del sudor	-	1989-1990 Punto de corte del Primer TIR:>percentil 99 (2-4 día de vida) Punto de corte 2º TIR: > percentil 99 (4-6 semana de vida)
		TIR	ADN	Test del sudor	-	1991-2006 ADN (solo ΔF508)
		TIR	ADN	-	-	2007-2008 ADN (12 mutaciones) Sin test del sudor si se detectan 2 mutaciones
Austria		TIR	rTIR	Test del sudor	-	-
Bélgica	Anvers	TIR	ADN	Test del sudor	-	-
Brasil	Paraná	TIR	rTIR	Test del sudor	-	Punto de corte primer TIR: 70ng/ml)-Test del sudor (50mmol/l)
Estados Unidos	Carolina del Sur	TIR	rTIR	-	-	-
	Colorado	TIR	rTIR	Test del sudor	-	-
	Connecticut	TIR	ADN	Test del sudor	-	
	Massachusetts	TIR TIR	ADN ADN	Test del sudor rTIR	- Test del sudor	Punto de corte primer TIR: ≥ percentil 90 (1999) y ≥ percentil 95 (a partir de 1999) a las 24-72 horas DNA (16 mutaciones) (1999-2000) DNA (31 mutaciones) (2000-2004) DNA (39+4 mutaciones) (a partir de 2004)
						Punto de corte rTIR (protocolo a prueba de fallos, si primer TIR elevado y ninguna mutación detectada. Terminado en 2009); percentil >99,8 (1999-2003) y percentil >99,9 (2003-2009); Calculados sobre los valores de los últimos 30 días
Michigan		TIR	ADN	Test del sudor	-	Desde el año 2007 TIR inicial ≥ percentil 96 (24-36 horas de vida) Si no existen mutaciones, se recomienda el test del sudor en aquellos con un percentil ≥99,8 DNA (40 mutaciones)

País	Primera etapa	Etapas posteriores*			Especificaciones
		2º paso	3º paso	4º paso	
Estados Unidos	Misipi	ADN	Test del sudor	-	
	Montana	TIR	Test del sudor	-	
	Nueva Jersey	TIR	Test del sudor	-	ADN (solo ΔF508)
	Nueva York	TIR	Test del sudor	-	ADN (32 mutaciones)
	Oklahoma	TIR	Test del sudor	-	-
	Pensilvania	TIR	Test del sudor	-	
	Wisconsin	TIR	Test del sudor	-	Punto de corte 1ºTIR: ≥percentil 96 1994-2002: ADN (solo ΔF508) 1994-2002: ADN (23 mutaciones)
	Wyoming	TIR	-	-	
Francia		rTIR			
	TIR	ADN	rTIR	Test del sudor	rTIR si es positivo para mutaciones y el 1er TIR>100ng/ml Si no se acepta realizar el análisis genético (TIR/TIR).
Holanda	TIR TIR	PAP PAP	ADN ADN + ADN + secuenciación	Test del sudor Test del sudor Test del sudor	Estudio piloto desde enero 2008 Cribado nacional en mayo de 2011: Punto de corte primer TIR ≥60µg/l Punto de corte PAP < 3,0 µg/l si TIR 60-100 µg/l o <1,6 si TIR ≥100µg/l. Panel con 36 mutaciones de CFTR; las más comunes en Holanda. Se realiza el análisis extendido de ADN si TIR ≥100µg/l y PAP≥1,6µg/l Secuenciación del ADN para el gen CFTR
	Liguria	Test del sudor	-	-	-
	Emilia Romagna	rTIR	Test del sudor	-	-
	Lombardía	ADN rTIR	Test del sudor	-	rTIR si 1er TIR > percentil 97,5 ADN si 1er TIR > percentil 99
Italia	Toscana	Proteínas del meconio rTIR	Test del sudor	-	-
	Lacio	1) rTIR 2) ADN rTIR	Test del sudor ADN Test del sudor	-	-
	Umbria	ADN	rTIR	Test del sudor	-
	Sicilia	ADN rTIR	Test del sudor		-
	Venecia Trentino Alto Adigio	Proteínas del meconio	-		-
	Calabria	rTIR	Test del sudor ADN	-	Estudio piloto

País	Primera etapa	Etapas posteriores*			Especificaciones
		2º paso	3º paso	4º paso	
Italia	Cerdeña	TIR	Test del sudor	-	Estudio piloto
	Las Marcas	TIR	ADN rTIR	Test del sudor	Estudio piloto. rTIR si 1er TIR > percentil 97,5 ADN si 1er TIR > percentil 99,8
	Piamonte	TIR	ADN rTIR	Test del sudor	Estudio piloto. rTIR si 1er TIR > percentil 98,6 ADN si 1er TIR > percentil 99,6
Polonia	TIR	ADN SEC	Test del sudor	-	Desde septiembre de 2006
Republica Checa	TIR TIR	ADN ADN TIR ADN	Test del sudor rTIR	Test del sudor	Estudio piloto: febrero 2005-noviembre 2006 Programa nacional 2009: Punto de corte 1er TIR ≥55ng/ml (percentil 99), ADN (50mutaciones), rTIR si 0 mutaciones o 1er TIR ≥200ng/ml, Punto de corte 2º TIR ≥50ng/ml hasta el día 42 de vida y ≥30ng/ml después del día 42 de vida.
East Anglia	TIR TIR	TIR ADN	rTIR	Test del sudor Test del sudor	1980-2004, Punto de corte de 1er TIR ≥99,5, 2º TIR: ≥99,9. 2004-actualidad, Punto de corte primer TIR ≥99,5, Expansión del análisis genético (29 mutaciones) si 1 mutación en el primer panel. rTIR si 1 mutación o si 1er TIR > percentil 99,9.
Inglaterra	TIR	dTIR	ADN rTIR	Test del sudor	Punto de corte de 1er TIR: 60ng/ml. Punto de corte de dTIR =percentil 99,5. rTIR si 1 mutación o si 1er TIR > percentil 99,9 Expansión del análisis genético (29/31mutaciones) si 1 mutación en el primer panel.
Gales	TIR	dTIR	ADN	Test del sudor	-
Reino Unido	Irlanda del Norte	TIR	ADN rTIR	Test del sudor	Punto de corte de 1er TIR: 60ng/ml. Punto de corte de dTIR =percentil 99,5 rTIR si 1 mutación o si 1er TIR > percentil 99,9 Expansión del análisis genético (29/31mutaciones) si 1 mutación en el primer panel.
	Escocia	TIR	dTIR	rTIR ADN	Punto de corte de 1er TIR: 60ng/ml. Punto de corte de dTIR =percentil 99,5 rTIR si 1 mutación o si 1er TIR > percentil 99,9 Expansión del análisis genético (29/31mutaciones) si 1 mutación en el primer panel.
Rusia	TIR		rTIR	Test del sudor	-
Suiza	TIR	ADN	Test del sudor ADN rTIR	-	Desde enero de 2011 Punto de corte del 1er TIR (4º día) ≥50ng/ml (≥ percentil 99,5) Punto de corte de TIR en una segunda muestra ≥ percentil 99 7 mutaciones en el primer análisis ADN y 32 en el segundo (aquellos con Ci- ≥60mmol/l y entre 30-59mmol/l).

*Se considera más de un test por etapa si se realizan al mismo tiempo.
dTIR: duplicación de TIR en la muestra inicial de sangre.
rTIR: segunda muestra de TIR; ADN: análisis genético de las mutaciones CFTR; SEC: análisis genético por secuenciación de exones; PAP: proteína asociada a la pancreatitis.
Fuente: elaboración propia a partir de diferentes fuentes (8, 90, 91, 93-96, 98, 104-107).
La medición de la TIR se realiza mediante DELFIA®.
Fuente: Elaboración propia a partir de diferentes fuentes (84, 108-111).

Tabla 16. Características de programas de cribado neonatal de la FQ en España

Comunidad Autónoma	Primera etapa	Etapas posteriores*				Especificaciones		
		2º paso	3º paso	4º paso	Pto. Corte TIR (Toma de la muestra)	Estudio de mutaciones	Punto de corte test del sudor	
Andalucía†	TIR	-	rTIR	Test del sudor	1º TIR: > percentil 99,5 (3-5 días) rTIR: (3-4 semanas)	-	CI >60 mmol/l. FQ. CI <30 mmol/l. Normal. CI: 30-59 mmol/l. Inciertos	
Aragón	TIR	dTIR	rTIR ADN	Test del sudor	1º TIR: ≥ 60ng/ml 2º TIR: ≥ 40ng/ml	21 mutaciones	NE	
Baleares	TIR	dTIR	ADN	Test del sudor	1º TIR: >80ng/ml	NE	NE	
Canarias	TIR	-	rTIR ADN	Test del sudor	1º TIR: ≥ 60ng/ml rTIR: ≥ 40ng/ml	NE	CI- ≥30 mmol/l. FQ. CI- ≤30 mmol/l. No FQ.	
Cantabria‡	TIR	TIR	-	Test del sudor	1º TIR: ≥ 65ng/ml rTIR: ≥ 40ng/ml	‡	Procedimiento estándar (NE).	
Castilla y León	TIR	NE	ADN	Test del sudor	>70ng/ml	>80%	NE	
Cataluña	TIR	NE	rTIR ADN Test del sudor	-	1º TIR: >120ng/ml (2-5 días) rTIR: >80ng/ml (25-45 días)	31 mutaciones	CI >60 mmol/l. FQ.	
Extremadura	TIR	dTIR	ADN Test del sudor	-	>70ng/ml	33 mutaciones y polimorfismos	NE	
Galicia	TIR	NE	ADN Test del sudor	-	>69ng/ml	125 mutaciones	CI >60 mmol/l. FQ. CI <40 mmol/l. Normal. CI ≥39 mmol/l. Inciertos.	
Madrid	TIR	dTIR	rTIR ADN PAP	Test del sudor	1º TIR: >55µg/dl (> 48 horas) rTIR: >40µg/dl (21 días) 1º TIR: 50ng/ml PAP:1ng/ml	RDB-INNO LIPA CFRT17+Th y CFRT19	CI ≥60 mmol/l. FQ. CI <40 mmol/l. Normal. CI 40-59 mmol/l. Inciertos.	
Murcia	TIR	NE	rTIR Test del sudor	-	NE 1º TIR: 3-6 días rTIR: 20-30 días	31 mutaciones	NE	
País Vasco	TIR	-	rTIR ADN	Test del sudor	1º TIR: ≥ 65ng/ml (48 horas) rTIR: ≥ 40ng/ml (21 días)	32 mutaciones	CI ≥60 mmol/l. FQ. CI <30 mmol/l. Normal. CI 30-59 mmol/l.	
Valencia	TIR	-	ADN rTIR	Test del sudor	1º TIR: ≥ 65ng/ml o ≥ percentil 99,5 (48 horas) rTIR: ≥ 40ng/ml (21 días)	50 mutaciones	NE	

*Se considera más de un test por etapa si se realizan al mismo tiempo.
†: Estudio genético en caso de casos inciertos: test del sudor entre 30-59 mmol/l. dTIR: duplicación de la determinación del 1º TIR en la misma muestra. rTIR: repetición de TIR en una segunda muestra; ‡: Se puede considerar un estudio genético (36 mutaciones). NE: no especificado.
La medición de la TIR se realiza mediante DELFIA®.
Fuente: Elaboración propia a partir de diferentes fuentes (84, 108-111).

Tabla 17. Ventajas y desventajas de las diferentes estrategias de cribado neonatal de la FQ

Estrategia	Etapas	Posibles beneficios	Posibles desventajas
TIR/TIR	1. TIR en muestra inicial de sangre, si es elevado* → 2. TIR en segunda muestra de sangre, si es elevado → 3. Test del sudor.	-Buena sensibilidad y especificidad después del segundo test. -Sin análisis genético. -Sin detección de portadores.	-Necesidad de repetir la muestra de sangre. -Baja especificidad del primer test: mayor ansiedad de la familia. -Necesidad de establecer un segundo punto de corte del TIR en la segunda muestra de sangre.
TIR/ADN (una mutación, la prueba de más común)	1. TIR en muestra inicial de sangre, si es elevado → 2. ADN en la misma muestra de sangre, si se detecta la mutación → 3. test del sudor.	-Una única muestra. -Buena sensibilidad en algunas regiones.	-Identificación no deseada de portadores. -Pérdida de casos de FQ en determinados grupos étnicos.
TIR/ADN (múltiples mutaciones)	1. TIR en muestra inicial de sangre, si es elevado → 2. ADN en la misma muestra de sangre. Panel de múltiples mutaciones, si se detecta una mutación → 3. test del sudor.	-Una única muestra. -Mejor sensibilidad que el panel de una única mutación.	-Baja especificidad. -Identificación no deseada de portadores. -Incremento del coste.
TIR/ADN (a prueba de fallos)	1. TIR en muestra inicial de sangre, si es elevado → 2. ADN en la misma muestra de sangre (una o múltiples mutaciones), si se detecta una mutación o sin mutaciones pero con un TIR elevado → 3. test del sudor.	-Una única muestra. -Elevada sensibilidad en comparación con las estrategias: TIR/TIR o TIR/ADN/TIR.	-Elevado número de test del sudor. -Baja especificidad
TIR/ADN/TIR	1. TIR en muestra inicial de sangre, si es elevado → 2. ADN en la misma muestra de sangre (una o múltiples mutaciones), si se detecta una mutación → 3. Nueva muestra para determinar el TIR, si 2º TIR elevado → 4. test del sudor Si 2º TIR no elevado → sin FQ.	-Elevada especificidad comparada con TIR/ADN. -Reducido número de test del sudor. -Los portadores no realizan directamente el test del sudor.	-Repetición de la muestra de sangre para un pequeño número de niños. -Posibles resultados falsos negativos si no se detectan mutaciones o si el 2º TIR es normal (2 mutaciones graves, una no detectada). -Algunos de estos portadores son identificados.
TIR/PAP	1. TIR en una muestra inicial de sangre, si es elevado → 2. Determinación de PAP, si es elevada → 3. Test del sudor	-Una única muestra. -Sensibilidad y especificidad similar a TIR/ADN. -Fácil de implementar. -Barato. -Sin necesidad de análisis de ADN.	-Bajo VPP.
TIR/PAP/ADN/ secuenciación	1. TIR en una muestra inicial de sangre, si es elevado → 2. Determinación de PAP, si es elevada → 3. ADN en la misma muestra de sangre (36 mutaciones) → 4. 0 mutaciones con TIR elevado, o 1 mutación → 5. Secuenciación del ADN para el gen CFTR → 5. Test del sudor	-Elevada especificidad y sensibilidad. -Baja detección de portadores y falsos positivos. -Elevado VPP.	-Incremento del coste.

* Elevado: superior al punto de corte establecido en el protocolo de cribado.
Fuente: adaptado de Wilcken 2007 (90, 112).

Tabla 18. Recomendaciones internacionales sobre las estrategias de cribado neonatal de la FQ

Año	Organismo	Objetivo	Tipo de documento	Recomendación
2010	Federal Kenniscentrum voor de Genontheidszorg (Bélgica) (3).	Determinar cual es la mejor estrategia para lograr los beneficios que se asocian al cribado.	Informe de evaluación. Revisión sistemática.	Basado en los datos de los estudios más recientes, el protocolo más adecuado para un programa de cribado neonatal en Bélgica parece ser el de dos etapas: TIR/ADN (kit comercial más adecuado al contexto Belga). La principal cuestión es el número y tipo de mutaciones que deben ser detectadas. Los kits comerciales son capaces de detectar las mutaciones más frecuentes, encontradas en más del 92% de los pacientes con FQ. La controversia existente en relación a los aspectos éticos y legales debido al empleo de una prueba genética podría ser solventada mediante la estrategia de TIR/PAP, apoyado por estudios piloto realizados en algunos países como Holanda.
				Una vez que el cribado esté en marcha, es necesaria una estrecha monitorización y una vigilancia regular de los datos. En base a los datos del primer algoritmo establecido, el procedimiento de cribado podría modificarse y adaptarse si fuera necesario de acuerdo con las nuevas técnicas y/o conocimientos.
2010	Health Council of the Netherlands (Holanda) (39).	Asesorar sobre el cribado neonatal de la FQ en Holanda.	Informe técnico.	Basado en un estudio de cribado neonatal de la FQ realizado en Holanda en 2008, se recomienda el protocolo en cuatro etapas por su alta especificidad: TIR/PAP/ADN (36 mutaciones)/EGA (extended gene analysis) para la determinación de la secuencia lintrofe entre los intrones y exones.
2009	European Best Practice Guidelines (79).	Elaborar una guía europea de la mejor práctica para el cribado neonatal de la FQ.	Documento de consenso de 31 expertos en el tema para elaborar una guía europea de la mejor práctica para el cribado neonatal de la FQ.	Este grupo de trabajo formado por expertos en FQ de toda Europa, indica que hay poca evidencia para apoyar el uso del TIR solo como segunda etapa de cribado sin el análisis genético de las mutaciones del gen CFTR. Sin embargo si la estrategia TIR/ADN no llega a la razón sensibilidad/especificidad deseada, se podría utilizar la estrategia TIR+TIR.
2009	Haute Autorité de Santé (Francia) (8).	Evaluar la justificación de la puesta en marcha del cribado en Francia. -Valoración del funcionamiento del programa de cribado Francés y su registro después de cinco años.	Informe de evaluación. Revisión sistemática de la literatura.	Tras 5 años empleando la estrategia de cribado: TIR/ADN, este organismo hace una serie de recomendaciones, entre ellas: -reevaluar las mutaciones incluidas en el panel analizado (30 mutaciones incluidas), y valorar el impacto de: la supresión de la mutación R117H (con o sin las variantes: 5T, 7T, 9T) y del análisis de biología molecular basado exclusivamente en las mutaciones de las clases I, II y III con insuficiencia pancreática presentes en Francia. -Esta evaluación debe incluir un estudio retrospectivo de los datos del cribado en función de los diferentes puntos de corte del TIR para el posterior análisis genético, con el fin de identificar a los recién nacidos que no se identificaron con las estrategias y evaluar las consecuencias. -Evaluar la integración de la estrategia TIR+PAP.
	Laboratory Guide to Newborn Screening in the UK for cystic fibrosis (Reino Unido) (80).	Definir un marco para los pasos pre-analíticos, analíticos y post-analíticos del proceso de cribado neonatal.	Protocolo para laboratorios que ofrecen un servicio de cribado de la prueba de talón para la FQ en el Reino Unido.	Guía detallada de laboratorio del servicio de cribado neonatal del Reino Unido, para el programa de cribado de FQ. El protocolo de elección es el de TIR+TIR/ADN (1°: 1 mutación, 2°: 29-31 mutaciones)/TIR.
2007	Cystic fibrosis Foundation Consensus report (EE. UU.) (78).	Desarrollar un algoritmo de basado en los programas de cribado neonatal de la FQ existentes.	Documento de consenso de expertos. Guía práctica para facilitar la implementación de programas de cribado neonatal de la FQ.	Resume que al iniciar un programa de cribado, la elección del algoritmo podría ser el de TIR/TIR o el de TIR/ADN. En este último, se podría empezar por las mutaciones del registro de pacientes de la fundación de FQ y después ampliarlo a los subgrupos de población de ese estado. En los protocolos que incluyan las mutaciones de clase IV y V, (incorporaciones recientes) debería determinarse si son apropiadas en el programa de cribado.
	Institute of Health Economics (Alberta Canadá) (71).	Revisar la evidencia disponible sobre el cribado neonatal de la FQ.	Revisión sistemática de la literatura.	Indican que el protocolo en tres etapas: TIR/ADN/TIR demostró una elevada sensibilidad con una tasa baja de falsos positivos y por tanto, con un menor número de muestras para confirmación diagnóstica mediante el test del sudor, que con el protocolo TIR/TIR. Además de no requerir una segunda muestra de sangre para la determinación analítica del 2º TIR. El protocolo de TIR/PAP podría solventar las desventajas asociadas a la utilización de una prueba genética, es económico y sería fácil de implementar, pero a la fecha presenta una evidencia limitada.

6.7. Unidades de referencia

La FQ es una enfermedad compleja que requiere un enfoque integral del tratamiento. Para que la terapia y la evolución del paciente sean óptimos, y para obtener los beneficios del cribado neonatal, es esencial que la atención médica se realice en una unidad de referencia de FQ, que cuente con un equipo multidisciplinar de profesionales formados y con experiencia que permita alcanzar una mejor supervivencia y calidad de vida de los pacientes. Esta atención médica implica frecuentes evaluaciones y control clínico de las complicaciones por parte de médicos y otros profesionales sanitarios especialmente formados en el tratamiento de la FQ, y en las intervenciones terapéuticas tempranas.

Para un correcto manejo de la enfermedad y conseguir las ventajas asociadas al diagnóstico precoz, las consultas de los niños diagnosticados por el cribado neonatal, deberían realizarse en un espacio físico independiente, o con un horario diferenciado, del resto de los pacientes asistidos de forma habitual en las consultas. Esta estrategia estaría dirigida a la segregación de los pacientes de tal manera que puedan evitarse efectos indeseados como infecciones cruzadas por contacto con pacientes con FQ de mayor edad.

Existen diferentes directrices para ayudar a los cuidadores de pacientes con FQ en la evaluación y el control de los pacientes, la detección de complicaciones y la prevención del deterioro clínico. No obstante, no existe uniformidad en muchas de las recomendaciones europeas aceptadas, por ejemplo, en relación con la infraestructura necesaria para los centros de referencia de FQ, las normas mínimas para la evaluación y valoración rutinaria de pacientes, la documentación de los resultados en una base de datos estandarizada o el tratamiento de las complicaciones.

En la búsqueda bibliográfica se localizó un documento de consenso europeo sobre protocolos asistenciales para pacientes con FQ del año 2005 (113), que pretende definir las normas relativas a la evaluación, control y tratamiento habituales de los pacientes con FQ en Europa, para que todas las unidades de referencia de FQ las adopten y sean un instrumento de garantía de calidad y una base para la auditoría de la atención médica a la FQ. Los principales puntos tratados en este documento se refieren a la organización, funcionamiento y personal de las unidades de FQ:

6.7.1. Organización y funcionamiento.

Una unidad de referencia de FQ debe contar con el personal y las instalaciones adecuadas para proporcionar una atención médica integral y tener la capacidad de tratar todas las complicaciones asociadas a la FQ. En el documento se realizan las siguientes recomendaciones:

- La unidad de referencia de FQ debe disponer de:
 - » capacidad diagnóstica completa, en la que se incluyen test del sudor y análisis fiables de las mutaciones del gen CFTR;
 - » servicio de radiología con instalaciones para exploraciones de TAC;
 - » laboratorio de función pulmonar y experiencia en embolización de arterias bronquiales para hemoptisis;
 - » experiencia en la colocación de reservorios de acceso venoso central, sondas nasogástricas y gastrostomías;
 - » servicio de microbiología con experiencia en el análisis de muestras procedentes de personas con FQ y que pueda contactar con un laboratorio de microbiología de FQ de referencia;
 - » Deben existir protocolos escritos e instalaciones para el tratamiento de todas las complicaciones asociadas a la FQ: neumotórax, hemoptisis, aspergilosis broncopulmonar alérgica, infecciones por micobacterias, síndrome de obstrucción intestinal distal, hemorragia gastrointestinal, hipertensión portal, cirrosis, diabetes mellitus, osteoporosis, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca, pancreatitis, pérdida de audición, poliposis nasal, sinusitis crónica y otras complicaciones ORL.
- Los pacientes deben tener acceso las 24 horas a los centros con unidades de referencia de FQ para avisos telefónicos, urgencias u otras consultas.
- Deben existir protocolos para la evaluación y remisión de pacientes a los centros de referencia nacionales para trasplantes.
- Una unidad de referencia de FQ debería atender a un mínimo de 50 pacientes al año.

- El servicio debe formar parte de una universidad u hospital docente y tener financiación garantizada por la institución correspondiente. En los países en los que la atención médica se comparte entre la unidad de referencia de la FQ y hospitales más pequeños y más próximos al domicilio del paciente, es la unidad de referencia la que debe coordinar la atención médica y ser la responsable final del tratamiento y de la evolución del paciente.
- No se puede garantizar que la atención médica compartida sea equivalente a la atención en una unidad de referencia de FQ, por lo que deberá reservarse a aquellos pacientes que vivan lejos de la unidad o a los que no puedan acudir a él de forma regular por problemas sociales. Las consultas de atención médica compartida deberán seguir las mismas normas que el centro principal, y ello supone que se pueda solicitar la ayuda del equipo multidisciplinario de la unidad de referencia FQ por medio de interconsultas.

6.7.2. Miembros del equipo multidisciplinar.

Es esencial proporcionar atención sanitaria multidisciplinar a los pacientes con FQ. El equipo profesional estaría constituido por:

- **El coordinador de la unidad.** Debido a que en la FQ las enfermedades respiratorias son responsables de la mayoría de la morbilidad y mortalidad, el coordinador del centro debe tener una formación de especialista en medicina respiratoria pediátrica o de adultos y su principal compromiso profesional es el de tratar a las personas con FQ y la gestión de la unidad. El coordinador de la unidad debe trabajar al menos con un médico especialista.
- **Especialista en FQ.** Comparte con el coordinador de la unidad la responsabilidad clínica, proporciona continuidad en la calidad de la atención profesional cuando el coordinador está ausente y colabora en la investigación relacionada con la enfermedad. Debe tener una especialización en neumología o gastroenterología y haber recibido formación acreditada en medicina para la FQ.
- **Profesionales de enfermería especialistas en FQ.** Deben comprometerse con el cuidado de los pacientes con FQ y dedicar la mayor parte de su tiempo a la unidad. Debe estar implicado en ciertos momentos clave de la vida del paciente y sus familiares (diagnóstico,

información, consejo, planificación de la transición de la atención pediátrica a la de adulto, en los cuidados paliativos, etc.)

- **Fisioterapeuta de la unidad.** Debe estar implicado en la evaluación de los pacientes, proporcionando consejo sobre técnicas de aclaramiento de las secreciones de las vías respiratorias, control de calidad y desarrollo. En cooperación con los pacientes y familiares deben desarrollar un régimen de fisioterapia individualizado, razonable, óptimo, eficaz y eficiente.
- **Dietista/nutricionista.** Su responsabilidad es aconsejar y educar a los pacientes y cuidadores acerca de los principios del manejo nutricional en la FQ (necesidades nutricionales, provisión de las necesidades nutricionales en diferentes etapas de salud y enfermedad, terapias de sustitución de enzimas pancreáticas, tratamiento con vitaminas, evaluación del estado nutricional y de la diabetes relacionada con la FQ), con un asesoramiento individualizado específico para la edad de los pacientes.
- **Asistente social.** Proporciona experiencia en la ayuda a las necesidades emocionales y prácticas de los pacientes y familiares, especialmente cuando se necesita apoyo adicional en momentos difíciles, como en el diagnóstico, cuando la salud se deteriora, cuando existen problemas de relaciones y en torno al trasplante y fallecimiento. Complementan el trabajo de los psicólogos clínicos.
- **Psicólogo.** Debe tener una comprensión profunda del desarrollo psicológico individual de las relaciones familiares y de las etapas de desarrollo de la FQ. Sus responsabilidades claves son: realizar una evaluación exhaustiva e intervenir en los problemas emocionales, de comportamiento y psicológicos.
- **Farmacéutico clínico.** El tratamiento de la FQ supone múltiples medicaciones (broncodilatadores, antibióticos, suplementos vitamínicos, enzimas pancreáticos e insulina, en caso de diabetes). El farmacéutico debe asesorar sobre las interacciones entre fármacos posibles y reales en los regímenes complejos, y monitorizar estas.
- **Especialista en microbiología clínica.** La complicada microbiología de los pacientes con FQ necesita un conocimiento especializado y experiencia que puede obtenerse solamente a partir de la colaboración con grandes unidades de referencia. Los problemas de pa-

cientes individuales, profilaxis, diagnósticos y terapéuticos deberían discutirse de forma regular con los especialistas de FQ.

El manejo de la enfermedad requiere, además, una estrecha relación con especialistas en diferentes campos como gastroenterología, hepatología, endocrinología, otorrinolaringología, cirugía general, hepatobiliar y pediátrica, radiología, obstetricia y ginecología (incluido expertos en fecundación asistida), enfermedades infecciosas y medicina preventiva, reumatología, oftalmología y nefrología del mismo hospital. Cada uno de los miembros del equipo multidisciplinar sería responsable del desarrollo de su propia práctica profesional. Tienen, además, la responsabilidad de mantener e incrementar su conocimiento como especialistas asistiendo a cursos, conferencias nacionales e internacionales y formando parte de los grupos de FQ nacional o europeo. Deben actuar como fuente de formación, educación, desarrollo y apoyo a otros profesionales implicados en la atención médica de FQ.

6.7.3. Rutinas de la atención médica a la FQ

Deben comprender: la atención en consultas externas, la atención hospitalaria, el seguimiento compartido, la atención en la transición a la unidad de adultos y la evaluación anual. También debe existir un protocolo de rutina para: los nuevos pacientes de la unidad, para las pruebas de función pulmonar, los pacientes pediátricos recién diagnosticados de FQ, los pacientes adultos recién diagnosticados o pacientes con FQ atípica, etc.

Para una información detallada de cada apartado se recomienda la lectura completa del consenso: “Normas asistenciales para pacientes con FQ: consenso europeo” (113).

7. Discusión

7.1. Búsqueda de la literatura

7.1.1. Revisión sistemática

En la elaboración de las revisiones sistemáticas se busca incluir la mejor calidad de la evidencia existente, así el primer criterio de inclusión fue el de incluir aquellos de elevada calidad metodológica como metaanálisis, revisiones sistemáticas y ECA.

Se localizaron varias revisiones sistemáticas (3, 8, 70, 71, 77), pero la búsqueda de la literatura no localizó ningún ECA publicado recientemente sobre el cribado neonatal de la FQ. Sin embargo, estas revisiones ya incluyen los resultados actualizados de los dos ECA más importantes realizados hasta la fecha, que se corresponden con el de Wisconsin (EE. UU.) y el del Reino Unido. En concreto, el ECA de Wisconsin continúa en marcha aportando nuevos datos sobre el cribado neonatal de la FQ. De hecho, este año la base de datos de registro de ensayos en marcha (ClinicalTrials.gov) informó de la finalización de un ECA en el año 2010 que se corresponde con el grupo de trabajo de Wisconsin (72). Pero, a la fecha, sus resultados todavía no se han publicado. Además de los datos aportados por los ECA, algunas de las revisiones sistemáticas (3, 8, 71) incorporaron resultados procedentes de estudios observacionales. Al no localizar ningún ECA, en este trabajo hemos incluido también los estudios observacionales publicados con posterioridad a estas revisiones sistemáticas.

7.1.2. Implementación

La búsqueda de la literatura sobre la implementación de protocolos de cribado neonatal de la FQ fue complicada. Además de las bases de datos de publicaciones biomédicas, fue necesario recurrir a páginas oficiales de diferentes países, incluido España, y en páginas de Asociaciones, Sociedades y Federaciones de pacientes con FQ en donde se indicaban las directrices empleadas en los programas de cribado. En algunos casos, la literatura recuperada para el apartado de eficacia/efectividad también aportaba información sobre los protocolos de cribado, de tal manera que muchos de estos documentos fueron empleados en este apartado sobre implementación.

La información aportada por los diferentes programas de cribado en ámbitos nacionales e internacionales, así como documentos de consenso elaborados por extensos grupos de trabajo expertos en el tema fue muy heterogénea y no se localizaron protocolos generalizados sobre cómo implementar un programa de cribado neonatal de la FQ. El hecho de que no exista un protocolo estándar para la implementación de un programa de cribado neonatal de la FQ hizo muy complicado recopilar y resumir toda la información localizada de manera que se pudieran aportar datos útiles a nuestro contexto.

7.2. Eficacia/efectividad y seguridad del cribado neonatal de la FQ

Uno de los puntos más controvertidos relacionado con cribado neonatal de la FQ es que actualmente no existe un tratamiento curativo para la enfermedad. Esto hace que se planteen otros retos como el de preservar la función pulmonar y el estado nutricional del mayor número posible de niños, maximizando el beneficio de las terapias actuales. A este nivel, el cribado neonatal de la FQ podría representar una oportunidad para que el tratamiento precoz repercuta de forma positiva sobre la consecución de estos objetivos, favoreciendo la eliminación de las secreciones y controlando la infección pulmonar, además de proporcionar una nutrición adecuada y evitar la obstrucción intestinal.

Con respecto al estado nutricional, en general los estudios de buena calidad metodológica como ECA y revisiones sistemáticas (3, 8, 70, 71) concluyeron que el cribado neonatal de la FQ beneficia directamente el estado nutricional y el crecimiento. En cuanto a los resultados sobre la función pulmonar, estos no fueron tan concluyentes, parece que los beneficios pulmonares son probables en la primera infancia, pero el pronóstico a largo plazo no está del todo claro pudiendo estar sesgado por factores confusores en el grupo cribado como la adquisición de infecciones (por infecciones cruzadas) o el peor estado pancreático de estos pacientes (70).

Algunos estudios observacionales informaron de cierto beneficio sobre la función pulmonar en el grupo cribado (73-75). Sin embargo, un estudio de casos y controles publicado este año (76), señaló que a pesar del diagnóstico precoz y el tratamiento protocolizado en centros específicos, se observó una función pulmonar anómala, a los 3 meses de edad, en los niños con FQ comparada con niños sanos. Por tanto, los profesionales no deberían bajar la guardia pensando que los recién nacidos con FQ identificados mediante

cribado neonatal tienen una buena salud pulmonar en los primeros meses de vida. Otro trabajo cuyo objetivo fue comparar los registros de pacientes menores de 18 años con FQ de EE. UU. (n=12 994) y Australia (n=1220). Observaron que los niños diagnosticados tras el cribado presentaron beneficios sobre la función pulmonar y el índice de masa corporal comparados con aquellos diagnosticados clínicamente (114). Sin embargo, los resultados de estos estudios observacionales deben ser interpretados con cautela ya que presentan diseños metodológicos que pueden dar lugar a un mayor riesgo de sesgos.

En cuanto a los efectos adversos derivados del cribado neonatal de la FQ, estos están asociados principalmente a la angustia de los progenitores como consecuencia de los falsos positivos o al posible retraso diagnóstico como consecuencia de los falsos negativos (79). Aunque este último no está del todo evidenciado (8).

En relación con el conocimiento del estado de portador de los recién nacidos, en caso de que la prueba conlleve el análisis del ADN, existen opiniones enfrentadas. Por una parte, para algunos autores sería una ventaja asociada al cribado, por la oportunidad que da a los padres de recibir consejo genético y diagnóstico prenatal en futuros embarazos (8). Sin embargo, otros autores discrepan al respecto ya que el recién nacido no obtiene ningún beneficio directo de esta información y es además realizada sin su consentimiento (79).

Surge además otro reto difícil de abordar y que está directamente relacionado con la detección de recién nacidos con mutaciones con relevancia clínica desconocida o no probada, o incluso clasificadas como sin consecuencias clínicas. Para estos recién nacidos debería existir un protocolo de manejo especial (115).

7.3. Implementación de un programa de cribado

El desarrollo de técnicas capaces de analizar el ADN ha requerido que los principios clásicos para la implementación de los programas de cribado establecidos por Wilson y Jungner en el año 1968 (47) sean revisados y actualizados. Hoy en día ya se incorpora el concepto de cribado genético y las consecuencias del empleo de pruebas capaces de detectar mutaciones genéticas que causan una determinada enfermedad. Entre estas destacan las posibles repercusiones psicológicas por la incapacidad de dichas pruebas para detectar todas las mutaciones existentes para una patología así como

que el programa sea aceptado por parte de los individuos potencialmente portadores (48).

Como ya se ha comentado, el cribado neonatal es un caso especial ya que en él los participantes no son conscientes de que están siendo cribados y son los padres del recién nacido, o los tutores legales, los que toman la decisión pudiendo sufrir potenciales daños inherentes a este, como la ansiedad de poder tener un hijo con la enfermedad (56). Por otra parte, al programa neonatal accede toda la población sana de recién nacidos, y por tanto, la inmensa mayoría de niños no va a recibir ningún beneficio por haber participado en el programa. Por tanto, para justificar el cribado teniendo en cuenta el principio de beneficencia y no maleficencia, sería necesario asegurarse de que para aquellos detectados como positivos exista evidencia de alta calidad sobre los beneficios logrados por el programa (56).

La incorporación de una nueva enfermedad a un programa de cribado neonatal ya establecido no es una tarea sencilla. Incluso cuando la patología cumple los criterios que permiten incluirla en un programa de cribado, y disponiendo de pruebas diagnósticas apropiadas, es complicado asegurar que un programa de cribado sea totalmente recomendable. No se debería iniciar el cribado neonatal de una enfermedad si las ventajas de una detección temprana para el neonato no están claramente definidas y sin que haya garantías de la adecuada provisión para todos los casos detectados en cuanto al diagnóstico, tratamiento y seguimiento adecuado por parte del sistema sanitario asistencial (57).

A diferencia de la PKU y el HC que cumplen con los principios de cribado y su inclusión en un programa de cribado neonatal está universalmente aceptada, en la FQ el balance entre los riesgos y los beneficios en los recién nacidos es más complicada de evaluar. Existen beneficios claros como la mejora del estado nutricional y de déficits de vitaminas, que conlleva a un crecimiento adecuado del niño. Pero otros beneficios, como la mejora de la función pulmonar, son inciertos. Además, existen posturas contradictorias sobre la realización de pruebas genéticas en niños (62, 116), ya que estas técnicas de detección de la enfermedad implican el descubrimiento de individuos portadores que nunca van a desarrollar la patología. La revelación de estos portadores no genera ningún beneficio en materia de salud para el recién nacido, en estos casos el beneficio es a nivel parental, pero no debe olvidarse que el interés del niño siempre debe estar por encima del de la familia.

Por último debe tenerse en cuenta que, aunque el cribado pueda estar justificado, debe ser realizado de forma rigurosa para garantizar los benefi-

cios que se pretenden conseguir, ya que un programa incorrectamente diseñado podría ser potencialmente menos favorable que el actual método de diagnóstico a través de los criterios clínicos o la historia familiar (117).

7.3.1. Protocolos

La elección del protocolo a seguir no es una tarea sencilla debido a la elevada heterogeneidad encontrada entre los diferentes programas de cribado neonatal de la FQ implementados tanto a nivel mundial como dentro de un mismo país. La existencia de múltiples protocolos y algoritmos hace muy complicado llegar a una completa estandarización de los programas de cribado. Pero incluso, una homogenización de los protocolos no sería deseable ya que no se adecuarían a las exigencias específicas de cada contexto (79). Por esto, el protocolo debe ser elaborado por un equipo multidisciplinar de profesionales implicados directamente en los programas de cribado neonatal.

Todos los programas de cribado coinciden en la primera etapa de la prueba de cribado que consiste en la determinación analítica del TIR en la sangre de talón del recién nacido a los 2-5 días de vida y en la prueba diagnóstica del test del cloruro en sudor. Sin embargo, las etapas intermedias son muy variadas, con uno o varios pasos, con protocolos que utilizan una segunda determinación analítica del TIR en una segunda muestra de sangre tomada a los 14-28 días de vida (estableciendo un nuevo punto de corte) o en el análisis de ADN en la muestra de sangre inicial para analizar un panel determinado de mutaciones del gen CFTR (con un amplio espectro en cuanto a las mutaciones incluidas), o en la determinación de los valores de la PAP. Incluso existen protocolos más complicados en los que se realizan varias combinaciones de los anteriores.

Pese a que todos los programas presentan la cuantificación de los niveles TIR como prueba inicial de cribado, tampoco existen recomendaciones estandarizadas sobre cual es punto de corte óptimo. Sin embargo, este va a tener un efecto importante sobre el funcionamiento del programa de cribado, y por tanto, la optimización de estos puntos de corte van a estar directamente relacionados con la sensibilidad y la especificidad que se quiera obtener (3, 79), y será utilizado para decidir si los valores del TIR son lo suficientemente elevados para justificar la realización de las pruebas de cribado posteriores.

En general, los programas establecen un determinado valor absoluto (concentración) para el punto de corte inicial del TIR y algunos emplean

un valor por encima de un determinado percentil. Los valores absolutos presentan valores muy amplios, que pueden oscilar entre los 32-170 ng/ml en sangre completa. Esta amplitud podría ser reflejo de las diferencias entre las distintas pruebas analíticas comercializadas del TIR e incluso de las diferencias entre los propios lotes (3). Por ejemplo, el programa de Wisconsin ha informado de variaciones de 51ng/ml a 68ng/ml en el percentil 95 con el mismo kit (PerkinElmer AutoDELFIA® neonatal IRT kit B005-112) (118). El empleo de un determinado percentil como punto de corte no está sujeto a una determinada concentración de TIR, si no que éstas van a ser oscilantes. Para que se consiga una validez estadística es necesario que exista un número elevado de muestras. Por ejemplo, el laboratorio del programa de Massachusetts emplea como punto de corte todas la muestra analizadas en el día, pero si el número de estas muestras es inferior a 300, los resultados son combinados con la muestras del día siguiente (118).

Algunos programas siguen una política de duplicar la determinación analítica del TIR en la muestra inicial en todos aquellos recién nacidos que superen los valores del punto de corte inicial para el TIR. Este es el caso el protocolo del Reino Unido que emplea para esta duplicación un punto de corte basado en el percentil 99,5 (80). La utilización de percentiles en lugar de valores absolutos podría solventar la variabilidad de kits comerciales y la diferencia entre lotes (3).

En EE. UU. algunos estudios apoyan el empleo de percentiles bajos, con puntos de corte situados en el percentil 96 (96), en lugar de percentiles más elevados como ocurre en muchos programas europeos, donde la práctica habitual es utilizar un percentil situado por encima de 99. Según estos autores un percentil muy elevado sería menos sensible, pudiendo perder la oportunidad de detectar recién nacidos con la enfermedad. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el empleo de percentiles bajos puede dar lugar a una elevada tasa de falsos positivos. Por ello el establecimiento de un punto de corte adecuado no es sencillo y deberá obtener la mejor relación entre sensibilidad y especificidad.

Las siguientes etapas de cribado podrían depender de si se realiza una única toma de muestra o dos. En la mayoría de los programas en los que se realiza una única extracción de sangre en los primeros días de vida del recién nacido, suelen incluir como etapa intermedia el análisis de las mutaciones del gen CFTR que no requiere una toma de muestra a mayores. En esta estrategia tampoco existe un protocolo estándar, con programas que incluyen un número limitado de mutaciones a otros que analizan

un amplio espectro de mutaciones (3, 8, 79, 104). Si se elige esta etapa intermedia de cribado, un primer paso sería decidir qué mutaciones del gen CFTR se van a incluir en el panel. Las opciones podrían ser analizar solo la mutación más común: $\Delta F508$; analizar la mutación $\Delta F508$ y otras mutaciones asociadas con las patologías más graves; o emplear un panel múltiple de mutaciones que incluya, además, variantes asociadas a una patología más leve o variable.

El panel de mutaciones debe ser especificado por los responsables del programa y la decisión debe estar basada en una serie de aspectos como el objetivo del programa (que sensibilidad se pretende alcanzar), el conocimiento científico sobre las relaciones entre el genotipo y el fenotipo, la utilidad clínica (beneficio para el niño y los familiares) y practicidad en cuanto a los costes o a la capacidad del sistema para acoger a un elevado número de resultados positivos del cribado (78).

Hay que tener en cuenta que no es posible la detección del 100% de las mutaciones del gen CFTR, ni mediante el empleo de los kits comerciales disponibles ni con la aplicación de técnicas genéticas a mayores. Por otra parte, la detección de todas las mutaciones tampoco sería un escenario apropiado debido a la existencia de mutaciones CFTR, principalmente las de tipo IV y V que pueden estar asociadas a fenotipos con patología más leve, en las cuales no se ha demostrado beneficio de su inclusión en los algoritmos de cribado (78). Por tanto, a la hora de seleccionar el panel de mutaciones se deben elegir aquellas más frecuentes en la población a la que va dirigida el programa de cribado, y que incluya aquellas mutaciones causantes de la enfermedad que estén bien documentadas. En este sentido se podrían aceptar las recomendaciones realizadas por diferentes estudios, entre ellos un informe de la OMS, y que indican que una opción aceptable sería incluir a aquellas mutaciones que presenten una frecuencia mayor del 0,5% o 1% en la población local (5, 22, 79).

Por otra parte, en aquellos programas de cribado neonatal que toman de forma rutinaria dos muestras de sangre, podría ser factible cuantificar los niveles de TIR en una segunda muestra de sangre tomada a los 14-28 días de edad (78). El uso de este protocolo (TIR/TIR) evitaría la identificación de un elevado número de portadores, como ocurre con el protocolo en que se realiza el análisis de ADN. Esta estrategia requiere establecer un nuevo punto de corte para el TIR en esta segunda muestra de sangre ya que en los recién nacidos se produce un declive en la concentración del TIR con la edad. Normalmente se seleccionan valores de TIR ligeramente inferiores para esta segunda determinación analítica. Algunos programas infor-

man valores de $\geq 40\text{ng/ml}$ (8) o empleando valores 10ng/ml por debajo de la concentración utilizada como punto de corte inicial (80). Si el programa de cribado solo contempla la recogida de una muestra de sangre de talón del bebé en los primeros días de vida del recién nacido, este protocolo sería más complicado de llevar a cabo. Otra desventaja de este protocolo es que podría requerirse una segunda toma de muestra de sangre en un elevado número de niños que necesitaran posteriormente la confirmación diagnóstica (realización del test del sudor). Esto supondría exponer a un elevado número de padres a una situación de ansiedad hasta que se confirmara la situación de salud de sus hijos (71).

Como ya observamos en el apartado de resultados, en algunos países se emplean protocolos muy completos como es el caso del programa de cribado neonatal de la FQ del Reino Unido, con una estrategia que realiza el duplicado de la determinación analítica TIR inicial y con dos etapas en el análisis de las mutaciones, (dos paneles diferentes), y con una segunda toma de muestra de sangre entre los 21-28 días de vida del recién nacido para determinar los niveles de TIR (anexo 10) (80). La dinámica de duplicación del TIR para todas aquellas muestras con una concentración de TIR por encima del punto de corte establecido inicialmente, se realiza para minimizar los efectos de la variabilidad, como la volumétrica de los discos troquelados, la calibración diaria de los ensayos de TIR, así como detectar contaminación de la muestra con heces o para posibles identificaciones incorrectas (3, 79). El empleo de dos paneles, uno con cuatro mutaciones (aplicado a todos los recién nacidos que superaron el punto de corte del TIR duplicado), y uno posterior con 29-31 mutaciones (aplicado los recién nacidos que dieron positivo para una mutación tras el análisis del primer panel) tiene la finalidad de minimizar la detección de homocigotos para los alelos más leves y el número de portadores detectados (80).

El protocolo que incorpora la PAP ha sido introducido recientemente en algunos países como resultado de los datos procedentes de estudios piloto que mostraron resultados similares entre el protocolo TIR/PAP y TIR/ADN (88, 89). Está podría ser una opción viable en un futuro próximo, y quizás pueda solventar los problemas éticos y legales derivados la realización de una prueba genética, sin embargo sería necesario esperar para obtener más resultados de su implementación.

En Holanda se ha implementado a nivel nacional un programa basado en un protocolo de cuatro etapas: TIR/PAP/ADN/secuenciación (91), que presenta una buena sensibilidad y especificidad con una tasa relativamente baja de individuos portadores.

A diferencia de los protocolos de cribado, la prueba diagnóstica está bien establecida y en prácticamente todos los programas el “gold estándar” es el test del cloruro en sudor. Esta prueba es obligatoria para confirmar los resultados del cribado incluso en aquellos resultados en los que la prueba de cribado ha detectado dos mutaciones para el gen CFTR en el recién nacido (3, 78, 79). No debe olvidarse que un resultado positivo en el cribado no es un diagnóstico y siempre debe ser confirmado mediante una prueba diagnóstica (78).

Tanto el diagnóstico de FQ como el diagnóstico normal están bien definidos con unos valores bien determinados (concentración de cloruro en sudor $> 60\text{mmol/l}$: diagnóstico de FQ; concentración $< 30\text{mmol/l}$: resultado normal). El problema surge cuando aparecen valores intermedios (entre 30 y 60mmol/l) dando lugar a resultados no concluyentes, en este caso, los recién nacidos deberían seguir una evaluación y manejo especial que contemple una repetición del test del sudor, un análisis extendido de ADN, evaluación clínica basal u otras pruebas como las del defecto en el transporte de iones (79, 100).

7.3.2. Sensibilidad y especificidad

Tras el seguimiento de diferentes programas de cribado a largo plazo, varios estudios han evaluado los resultados para optimizar los protocolos empleados en el cribado neonatal de la FQ (90, 93-96, 98).

Los valores de sensibilidad y especificidad no son fáciles de calcular ya que dependen de las estrategias de cribado que se empleen en los programas de detección precoz, y que como se ha visto, son muy heterogéneas y complejas. Los puntos clave van a ser la elección del punto de corte inicial de los niveles del TIR en la primera muestra de sangre, el número de mutaciones que se incluyan en los paneles y el punto de corte de TIR en una segunda muestra de sangre (en los protocolos que lo lleven a cabo). Un punto de corte elevado en los niveles del TIR inicial conlleva una buena especificidad, pero podría perder sensibilidad. Según algunos estudios con el empleo de un punto de corte igual o superior al percentil 99, los valores de sensibilidad son un 16% menor que cuando se empleaba un percentil $\geq 95\%$ (95). Se observó un claro incremento de la sensibilidad cuando se incluye el análisis de ADN en la estrategia de cribado. Aunque su realización conlleva la detección no deseada de portadores de la enfermedad. Esta sensibilidad ya mejora incluso con la inclusión de una única mutación, como la AF508, y dependiendo del área geográfica la ampliación del número de mutaciones en el panel de cribado, no siempre lleva asociada un incremento de la sensibilidad (98).

En general, se han observado buenos resultados con las diferentes estrategias, con valores de sensibilidad entre el 70 y el 100% y de especificidad del 99,4-99,99 (90, 98). Para poder garantizar estos valores y conseguir un correcto funcionamiento del protocolo de cribado es importante que, en cada una de las etapas que comprende el programa de cribado, se realicen los controles de calidad oportunos, se cumpla con los plazos previstos para las determinaciones analíticas y que los laboratorios cumplan con los mínimos de calidad. Cada laboratorio debe cumplir con unos controles internos y externos para evaluar su calidad, en los que se asegure la viabilidad, fiabilidad y reproducibilidad de los métodos analíticos empleados.

7.4. Coste-efectividad

La realización de estudios de coste-efectividad del cribado neonatal de la FQ es una tarea complicada debido a la elevada heterogeneidad de los protocolos de cribado y a la falta de una terapia curativa que hace complicado definir lo que es efectividad. Por ello, muchos de los estudios publicados solo analizan los costes del cribado frente a los costes del diagnóstico clínico convencional; mientras que otros solo evalúan los costes de diferentes estrategias de cribado entre sí, sin incluir la opción de no cribar. A estas limitaciones hay que añadir que, a la fecha, no se localizó ningún estudio de coste-efectividad publicado en nuestro país. Por tanto, la información disponible sobre el coste-efectividad no constituye una herramienta útil para la toma de decisiones en cuanto a la implementación de un programa de cribado neonatal de la FQ.

En general la información apunta a un menor coste del programa de cribado de la FQ cuando se compara con el diagnóstico clínico de la enfermedad (3, 70). No obstante, estos datos deberían ser tomados con cautela puesto que parámetros tan importantes como el efecto del tratamiento están basados en asunciones hipotéticas (3).

Deberían llevarse a cabo estudios de coste-efectividad contextualizados teniendo en cuenta la región en la que se va a implementar el programa. Con modelos evalúen de forma específica la estrategia de cribado de elección, definiendo la efectividad clínica que se busca, frente a la opción de no realizar el cribado.

En España, actualmente se están realizando estudios de coste-efectividad de las diferentes estrategias de cribado neonatal de la FQ. Los resultados de estos trabajos podrían aportar en un futuro próximo nuevos datos

que ayuden a la toma de decisiones sobre el protocolo más adecuado para su implementación en nuestro país.

7.5. Análisis de los principios de cribado

En base a la información recuperada de la literatura para la realización de este informe se ha intentado responder a los diferentes criterios expuestos al principio de este trabajo para determinar si la FQ cumple con los principios para ser incluida en un programa de cribado. Los principios y sus respuestas se muestran en la tabla 19.

Tabla 19. Principios de cribado para la FQ.

	Principios de Cribado	Respuesta
Enfermedad	Debe ser un problema de salud importante.	Si. La FQ es una enfermedad hereditaria que afecta de forma grave a diferentes órganos como el pulmón y el páncreas, lo que conlleva a frecuentes infecciones y desnutrición. Es la enfermedad autosómica recesiva letal más frecuente en caucásicos.
	Deben conocerse suficientemente la epidemiología y la historia natural de la enfermedad (desde su periodo de latencia hasta que se manifiesta) y debe existir un factor de riesgo detectable, un marcador de la enfermedad y un periodo de latencia o un estadio sintomático precoz.	Si. La epidemiología de la FQ en los países desarrollados está bien definida y las causas de la enfermedad bien establecidas. El cribado permite la identificación de los casos antes de la aparición de los síntomas clínicos.
	En la medida de lo posible, deberían haberse puesto en marcha todas las intervenciones coste-efectivas de prevención primaria.	No aplicable. No existe la prevención primaria, excepto el consejo pre-concepcional que podría evitar la concepción de embriones afectados.
	Si los portadores de una mutación son identificados como resultado del cribado, la evolución de estos pacientes deberá ser conocida, incluyendo las implicaciones psicológicas.	Si y no. Los portadores son detectados por las actuales pruebas de ADN, pero existe un elevado número de mutaciones en las que no se conocen las consecuencias fenotípicas. No se conocen las implicaciones psicológicas.
	Debe existir una prueba sencilla, segura, precisa y válida.	Si. Los recién nacidos pueden ser cribados en la misma muestra de sangre de talón tomada en el programa de cribado neonatal implementado para otras metabolopatías. En esta muestra se puede realizar la determinación de los niveles del TIR, el análisis de las mutaciones del gen CFTR o determinar la concentración de PAP. Dependiendo del protocolo elegido se puede conseguir una buena relación de sensibilidad-especificidad.
Prueba de cribado	Los posibles resultados de la prueba o test en la población diana deben ser conocidos y el punto de corte debe estar establecido.	Parcialmente. La heterogeneidad de los protocolos seguidos en el cribado de la FQ hace muy complicado establecer un punto de corte estándar.
	La prueba debe ser aceptable para la población.	Si y no. La toma de muestras de sangre de talón se considera una prueba aceptable. No se sabe con exactitud si la realización de una prueba genética sería completamente aceptada por los padres.
	Debe existir un protocolo consensuado sobre el procedimiento de confirmación diagnóstica de las personas con un resultado positivo y sobre las opciones de las que disponen.	Si. El test del cloruro en sudor es la prueba diagnóstica de referencia, "gold estándar", para todos los resultados positivos del cribado.
	Si la prueba está dirigida a detectar mutaciones y no se pueden detectar todas las posibles mutaciones, deben exponerse con claridad los criterios utilizados para seleccionar el subgrupo de mutaciones que se van a cribar.	Si. Se sabe que es imposible detectar el 100% de las mutaciones del gen CFTR y se siguen diferentes protocolos en los que se eligen los subgrupos de mutaciones a incluir en el panel según un contexto determinado. Esta información debería ser explicada con claridad a los padres.
Tratamiento	Debe existir un tratamiento o intervención efectivos para los pacientes identificados en el cribado, con evidencia de que el tratamiento precoz consigue mejores resultados que el tratamiento en una fase posterior.	Parcialmente. No existe un tratamiento curativo para la FQ. Existe beneficio del tratamiento precoz sobre el crecimiento y el estado nutricional de los recién nacidos, pero no se ha observado un beneficio claro sobre la función pulmonar.
	Debe existir un protocolo consensuado, basado en la evidencia científica, acerca del tratamiento apropiado y a qué personas se debe ofrecer.	Si y no. Está claro para los casos clásicos de FQ, aunque sigue existiendo controversia en aquellos casos con pocos síntomas y signos asociados a las mutaciones menos comunes o más leves.
	El tratamiento de la enfermedad y los efectos en los pacientes deben ser optimizados en todos los niveles de la atención sanitaria.	Si. En un programa bien diseñado los casos son manejados de forma correcta en todos los niveles asistenciales.

	Principios de Cribado	Respuesta
Programa de cribado	Debe existir evidencia, precedente de ensayos clínicos aleatorios controlados bien diseñados, de la eficacia del programa de cribado para reducir la mortalidad o la morbilidad.	Parcialmente. El cribado neonatal de la FQ adelanta el diagnóstico de la enfermedad, mejora el estado nutricional, beneficia el crecimiento y podría tener un efecto positivo al mejorar la función cognitiva de los neonatos detectados y tratados de forma precoz. En la función pulmonar, el beneficio no está del todo claro.
	Quando el objetivo del cribado únicamente es dar asesoramiento a la persona para realizar una "elección informada" (p.e.: cribado de síndrome de Down o de portadores de FQ) debe existir evidencia, basada en estudios de alta calidad, de que la prueba de cribado mide los riesgos con exactitud. La información que se proporciona sobre la prueba y sus resultados debe ser útil y fácilmente comprensible para las personas que participan en el cribado.	No aplicable. Este apartado estaría dentro de programa de cribado antenatal y no neonatal.
	Debe existir evidencia de que la totalidad del programa de cribado (pruebas de cribado y de confirmación diagnóstica, tratamiento/intervención) es aceptable clínica, social y éticamente, tanto para los profesionales como para la población general.	Probablemente sí. Tanto la toma de muestra de sangre como el test diagnóstico no conlleva riesgos y es aceptable a nivel general. No está claro la aceptación de la realización de una prueba genética.
	El beneficio del programa de cribado deberá ser más importante que los daños físicos y psíquicos causados por las pruebas de cribado y de confirmación diagnóstica, y el tratamiento).	Probablemente sí. Para lograr los beneficios esperados es necesario que el programa cribado cumpla con un elevado estándar de calidad.
	El coste-oportunidad del programa de cribado debe estar económicamente equilibrado en relación con el gasto total del Sistema de Salud. Para evaluar este criterio debe usarse evidencia obtenida en análisis de coste-beneficio o de coste-efectividad y tener en cuenta el uso real de los recursos disponibles. Deben haberse considerado todas las demás opciones de manejo de la enfermedad (p.e.: mejora de tratamiento, prestación de servicios de otro tipo) para garantizar que, con los recursos disponibles, no podían ponerse en marcha otras intervenciones más coste-efectivas ni aumentar las intervenciones usadas en la actualidad.	Probablemente sí. Antes de implementar una nueva patología dentro del programa de cribado habría que asegurar su factibilidad con los recursos disponibles para dar una adecuada cobertura a todas las etapas del programa, incluido el tratamiento. Sería necesario realizar estudios de coste-efectividad contextualizados al entorno en el que se va a implementar el cribado.
	Deben tenerse en cuenta todas las necesidades de manejo de la enfermedad para asegurar que el programa no se salga del presupuesto.	
	Debe existir un protocolo para dirigir y monitorizar el programa de cribado con unos estándares de garantía de calidad consensuados.	Sí. Existen protocolos de control para garantizar la calidad que deben ser seguidos y evaluados por el programa de cribado. Los laboratorios deben tener sus propios controles internos además de ser evaluados por organismos externos. Deben cumplir las normas de calidad existentes (ISO 17025 o 15189).
	Antes del inicio del programa de cribado debe disponerse de personal e instalaciones adecuados para realizar la prueba de cribado, el diagnóstico, el tratamiento y la gestión del programa.	Probablemente sí. La prueba de cribado de FQ podría incluirse en el programa de cribado neonatal de metabopatías ya implementado. Deberían tenerse en cuenta todas las necesidades requeridas, tanto de personal como de instalaciones, para las siguientes etapas como detección de las mutaciones, la realización del test del sudor y las unidades de referencia.
	Debe existir información basada en la evidencia explicando las consecuencias del cribado (pruebas de cribado y de confirmación diagnóstica, tratamiento, etc.) a disposición de los potenciales participantes, para ayudarles a tomar una decisión informada.	Sí. La correcta información sobre el cribado neonatal de la FQ debe ser aportada de antemano durante el periodo antenatal, de igual modo que para las otras metabopatías cribadas. El consentimiento informado por escrito sería necesario en caso de analizar las mutaciones del gen CFTR.
	Debe preverse la posible presión pública para ampliar los criterios de elegibilidad, para reducir los intervalos de cribado y para aumentar la sensibilidad de las pruebas. Las decisiones sobre estos parámetros deberán justificarse científicamente ante la población general.	No aplicable.
	Si el cribado se realiza para detectar una mutación, el programa debe ser aceptable tanto para las personas que vayan a ser identificadas como portadoras, como para sus familiares.	Probablemente sí. Si se realiza el análisis genético de las mutaciones causantes de la FQ, debería informarse de las posibles consecuencias con la mayor precisión posible a los padres o representantes legales.

Los resultados sobre eficacia/efectividad y seguridad muestran un balance entre riesgo y beneficio muy equilibrado, con diferentes criterios en los que existe incertidumbre. La decisión de incluir un programa de cribado neonatal de la FQ no es sencilla si se tienen en cuenta de forma estricta la evidencia disponible y todos los principios de cribado. Sin embargo, el claro beneficio en el estado nutricional y en el crecimiento de los recién nacidos con FQ detectados mediante el cribado podría justificar los efectos adversos como la ansiedad sufrida por los padres tras un resultado falso positivo. Además, en cuanto a los falsos negativos no está del todo claro el potencial retraso en el diagnóstico (8), al menos en las formas más graves de la enfermedad. El problema relacionado con un mayor riesgo de infección por *P. aeruginosa* observado en los recién nacidos cribados para la FQ podría evitarse con una correcta segregación de los pacientes en las unidades de referencia (3). En muchos de los criterios de cribado en los que no existe una respuesta clara, parece que la FQ probablemente pueda cumplir con los principios requeridos del cribado. Uno de los puntos más conflictivos es la detección de portadores de la enfermedad por la realización de un prueba genética, sin beneficios inmediatos para el recién nacido. En este sentido es esencial que en el programa de cribado se realice una correcta información a los padres sobre la FQ y el amplio espectro de sus mutaciones, así como la complejidad de algunas de ellas para clasificarlas en cuanto a su potencial para producir consecuencias clínicas (115).

Si se toma la decisión de implementar un programa cribado neonatal de la FQ, debe realizarse un protocolo específico de actuación, que cumpla de forma rigurosa todas las etapas implicadas con un elevado estándar de calidad. No puede olvidarse que un programa de cribado es un proceso muy complejo que abarca muchos más aspectos que la simple realización de una prueba de cribado. En el caso particular de la FQ, una cuestión compleja es la elección del algoritmo de cribado debido a las múltiples opciones para las determinaciones analíticas. Esta es una tarea difícil ya que cada programa de cribado deberá desarrollar una estrategia específica y ajustada a su contexto porque no existe un protocolo estandarizado que pueda ser tomado como referencia.

En general, la cuantificación del TIR inicial como prueba de cribado podría realizarse en la misma muestra de sangre de talón tomada a los recién nacidos de forma rutinaria en los primeros días de vida, dentro de los programas en marcha actualmente en España para la detección precoz de enfermedades endocrinas y metabólicas. Así, la implementación del cribado neonatal de la FQ no supondría un cambio en la práctica habitual de la toma de muestra. Sin embargo, podría conllevar ajustar el protocolo a las

necesidades del cribado de la FQ como conseguir una buena calidad de la muestra de sangre y libre de restos de heces, cumplir los plazos de entrega en el laboratorio para su análisis, etc.).

La elección de la etapa posterior a la cuantificación del TIR, podría estar determinada en función de si se recogen una o dos muestras de sangre de talón en los recién nacidos en el programa de cribado ya establecido. Si el programa contempla solo una toma de muestra de sangre de talón en los primeros días de vida del recién nacido (tras 48 horas de iniciar la alimentación proteica), la elección de un protocolo que contempla la repetición de la cuantificación del TIR a los 14-28 días podría ser más complejo de implementar ya que requeriría que los recién nacidos volvieran para la toma de una segunda muestra de sangre.

En este sentido, una opción viable como etapa posterior, podría ser el análisis genético de las mutaciones del gen CFTR en la misma muestra de sangre inicial empleada para la cuantificación del TIR: (TIR/ADN) o la determinación de la PAP.

Si se decide realizar el análisis genético, hay que tener claro desde un principio que no es factible la detección del 100% de las mutaciones con ningún kit comercial ni con el empleo de métodos de laboratorio adicionales (secuenciación, escaneado, etc.). Además de no ser viable técnicamente, tampoco sería recomendable debido a la detección de un elevado número de portadores heterocigotos que nunca van a desarrollar la enfermedad, y al amplio espectro de gravedad de las mutaciones de la FQ, con mutaciones sin consecuencias clínicas o con relevancia clínica incierta. Alguna guía y consenso de expertos indican que los paneles deberían tener una tasa de detección sobre el 95%, pero señalan que este porcentaje es muy complicado de lograr sobre todo en poblaciones con una elevada heterogeneidad de mutaciones CFTR (19, 22). Por otra parte y como ya se ha visto, el incremento de detección de mutaciones por encima del 80% tiene pocos efectos sobre los falsos negativos, pero disminuye la proporción de los recién nacidos detectados con una sola mutación y que están afectados, y aumenta el número de portadores no afectados (79).

La elección del panel de mutaciones debe estar basada en la frecuencia de las mutaciones CFTR de la población a la que va dirigido el programa, y en función de su potencial para causar la enfermedad. Dentro de los diferentes Kits comerciales disponibles tendrá que elegirse aquel que más se ajuste a los objetivos que se pretenden conseguir a nivel de sensibilidad y factibilidad de realización. Así como minimizar la tasa de detección de portadores

o incluso la reducción del número de las pruebas diagnósticas realizadas (79). En general se recomienda la utilización de un panel que consiga detectar aquellas mutaciones del gen CFTR con una prevalencia en la población diana superior al 0,5-1 % (3, 5, 22). En la mayoría de los países europeos, se estima que con valores por encima del 0,5 % se podría identificar una mutación en el 90-95 % de los genes de los pacientes con FQ (5).

No debe olvidarse que la realización de una prueba genética requiere el consentimiento informado por escrito y el consejo genético apropiado, para aportar la suficiente información a la familia sobre las características de la enfermedad, estado de portador, planificación de futuros embarazos, y sobre el manejo de las muestras residuales, tal y como señala la Ley de Investigación biomédica (61). En caso de que los padres, o representantes legales, rechacen la realización de una prueba genética al recién nacido, el programa debe disponer de opciones alternativas para la detección de la enfermedad, en este caso la determinación de la PAP podría ser una alternativa factible.

Finalmente, y no por ello menos importante, antes de la puesta en marcha del programa de cribado neonatal es imprescindible disponer de los recursos necesarios (personal e instalaciones) de todas las etapas implicadas. Desde la toma de la muestra, pasando por las diferentes determinaciones analíticas, diagnóstico, manejo y monitorización de los recién nacidos con FQ, para garantizar un programa de calidad y lograr los beneficios esperados.

8. Conclusiones y recomendaciones

8.1. Conclusiones

- La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad autosómica recesiva grave más frecuente entre la población caucásica y se caracteriza principalmente por la afectación de la función pulmonar y pancreática. Su detección precoz es factible a través de las pruebas de cribado disponibles en la actualidad y la implementación de programas de cribado neonatal para esta patología está cada vez más generalizada.
- Actualmente no se dispone de un tratamiento curativo para la enfermedad. La evidencia científica disponible, basada en estudios de buena calidad metodológica, indica que el tratamiento precoz presenta beneficios en el estado nutricional y por tanto en el crecimiento de los recién nacidos identificados mediante el cribado neonatal. Sin embargo, no se ha observado un beneficio claro sobre la evolución de la afectación pulmonar.
- Los efectos adversos asociados al cribado están relacionados directamente con los resultados falsos positivos, falsos negativos y los diagnósticos no concluyentes (*borderline*). En caso de realizarse una prueba genética, otro aspecto a tener en cuenta es la detección de individuos con mutaciones con relevancia clínica incierta e individuos portadores que no van a desarrollar la enfermedad.
- Los algoritmos para la implementación de un cribado neonatal de FQ son muy heterogéneos, con múltiples etapas intermedias y sin un protocolo estandarizado que pueda ser utilizado de forma generalizada ya que dependen del contexto específico de cada país o región. Su elección va a depender, también, de la capacidad del programa para asumir la carga de las determinaciones analíticas de las pruebas de cribado y de la prueba diagnóstica de los recién nacidos con sospecha de FQ.
- La prueba de elección del cribado neonatal de la FQ consiste en una primera determinación de los niveles de tripsinógeno immuno-

rreactivo (TIR) en una muestra de sangre de talón del recién nacido tomada durante los primeros días de vida. No existe un valor estándar como punto de corte y de su elección van a depender, en gran medida, la sensibilidad y especificidad del protocolo de cribado.

- Tras la primera determinación de los niveles del TIR, las siguientes etapas de la estrategia de cribado son muy variadas y pueden comprender:
 - » La repetición de la determinación del TIR en una segunda muestra de sangre tomada entre los 14-21 días (TIR/TIR).
 - » La realización de una prueba genética, en la muestra de sangre inicial, para identificar las mutaciones del gen CFTR (TIR/ADN); el número de mutaciones detectadas dependerá del kit comercial empleado o de las técnicas de análisis del ADN utilizadas.
 - » La determinación de los niveles de la proteína asociada a la pancreatitis (PAP) en la muestra de sangre inicial (TIR/PAP).

Estas etapas difieren de unos programas a otros, tanto en los puntos de corte establecidos, como en las posibles combinaciones de estas etapas. La estrategia elegida va a influir sobre la sensibilidad y especificidad final del cribado de la FQ.

- En la actualidad, se han identificado más de 1900 mutaciones del gen CFTR, lo que hace prácticamente imposible, que una única prueba genética pueda identificar el 100% de las mutaciones existentes. Estas dan lugar a un elevado espectro de afectaciones fenotípicas que comprenden desde formas leves a graves. La mutación más frecuente es la $\Delta F508$ y está clasificada como grave.
- Los padres deben ser adecuadamente informados sobre el programa de cribado y en caso de emplearse pruebas genéticas es necesario tener en cuenta otros aspectos éticos y legales, como la obligatoriedad de disponer del consentimiento informado por escrito y el correcto consejo genético sobre el estado de portador, recogidos en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.
- En todos los programas de cribado la confirmación diagnóstica de la FQ se realiza mediante la prueba del sudor, que es considerada el *gold estándar*. El punto de corte del test del sudor para la confir-

mación diagnóstica de la FQ está bien establecido y el diagnóstico de certeza de la FQ puede realizarse cuando los niveles de cloruro superen los 60mmol/l y desestimarse cuando sean menores de 30mmol/l.

- Valores intermedios en la prueba del sudor (30-60mmol/l) son clasificados como resultados no concluyentes (*borderline*) y estos recién nacidos deben seguir una evaluación y manejo especial.
- Todos los recién nacidos diagnosticados con la enfermedad deben ser derivados para su correcto seguimiento y manejo a centros de referencia. Estos deben contar con el personal y las instalaciones adecuadas para proporcionar una atención médica integral con capacidad para tratar y asesorar sobre las complicaciones asociadas a la FQ.

8.2. Recomendaciones

- La evidencia científica actual nos muestra que el cribado neonatal de la FQ presenta un claro beneficio frente al no cribado sobre el adelanto del diagnóstico, mejora del crecimiento y del estado nutricional. Este podría prevenir déficits vitamínicos y probablemente el deterioro cognitivo. Presenta, además, otras posibles ventajas asociadas como la derivación temprana de los niños identificados a centros de referencia, lo que supondría un descenso de las complicaciones y una menor carga hospitalaria. Por todo ello, se recomienda la inclusión del cribado neonatal de FQ en los programas de cribado neonatal de metabolopatías implantados en las diferentes CC.AA. españolas.
- Antes de la puesta en marcha de un programa de cribado neonatal de FQ se debe elaborar un protocolo de actuación donde se especifiquen detalladamente las pautas a seguir para cada una de las etapas que constituyen el programa:
 - » información a los padres
 - » prueba de cribado
 - » determinaciones analíticas
 - » prueba diagnóstica

- » determinación de plazos y garantía de cumplimiento
 - » consejo genético para los padres, familiares y portadores
 - » normas de manejo y seguimiento de los recién nacidos
- Como prueba de cribado de la FQ se propone la muestra de sangre de talón tomada de forma rutinaria entre el 2º-5º día de vida de los recién nacidos, siempre siguiendo los protocolos específicos de calidad para esta patología.
 - La estrategia más apropiada en nuestro entorno, con una única extracción de sangre, incluiría como primera etapa la determinación del TIR en la muestra de sangre de talón, seguida de una prueba genética que incluya las mutaciones más frecuentes del gen CFTR en la misma muestra de sangre: TIR/ADN.
 - Es necesario definir el punto de corte del TIR inicial en función de la sensibilidad y especificidad definidas por el programa, bien estableciendo una concentración con un valor determinado o empleando un determinado percentil. En aquellos valores que superen el punto de corte inicial, podría optarse por la duplicación del análisis del TIR para minimizar la variabilidad de la prueba.
 - La elección del panel de mutaciones del gen CFTR debe estar basada en su frecuencia de aparición en la población a la que va dirigido el programa y en función de su potencial para causar la enfermedad. Además, deben tenerse en cuenta otros factores como la factibilidad de su realización y la minimización de la tasa de detección de portadores no deseados. Se recomienda cribar todas las mutaciones del gen CFTR que presenten una frecuencia de aparición igual o superior al 0,5% en la población a la que va dirigido el programa.
 - En caso de poblaciones multiétnicas, se recomienda la adaptación de la prueba genética a sus mutaciones más frecuentes.
 - Los recién nacidos con un resultado positivo tras el cribado deben realizar la prueba diagnóstica del test del sudor, que se aconseja incluso si se detectan dos mutaciones del gen CFTR en el análisis genético.
 - Una vez elegido el protocolo de cribado a implantar, este debe ser seguido de forma exhaustiva, teniendo en cuenta todas aquellas

contingencias que puedan surgir por causas ajenas al programa de cribado (cribados incompletos, pérdida de muestras, errores administrativos, etc.).

- Es imprescindible el cumplimiento de plazos de procesamiento de las muestras y la obtención de resultados para optimizar el manejo clínico del recién nacido y minimizar al máximo el potencial estrés que pueden experimentar los padres.
- En caso de no obtenerse el consentimiento para la realización del análisis genético, una opción alternativa podría ser la realización de un protocolo de determinación analítica del TIR en dos etapas (TIR/TIR): en la primera muestra inicial y en una segunda muestra de sangre tomada a los 14-28 días. Para esta segunda determinación habría que establecer un nuevo punto corte. Otra opción sería la incorporación de la determinación de la PAP al protocolo (TIR/PAP) que no requiere una segunda muestra de sangre.
- Se aconseja una estrecha monitorización de los resultados que permita la adaptación o modificación del procedimiento de cribado, si fuera necesario. Por este motivo debe existir un registro de pacientes actualizado y accesible para su consulta.
- Los programas de cribado neonatal deben garantizar el acceso equitativo y universal de todos los recién nacidos (cobertura del 100%), con la correcta información a los padres para la toma de decisiones. De igual modo, debe garantizarse la protección de la confidencialidad y el seguimiento en unidades de referencia que aseguren el tratamiento integral de todas las enfermedades cribadas, como requisitos fundamentales para el cumplimiento eficaz de los objetivos del programa y la obtención de los mayores beneficios posibles.
- Deberían realizarse estudios de coste-efectividad del cribado neonatal de la FQ en nuestro entorno, con modelos que evalúen de forma específica la estrategia de cribado de elección, definiendo la efectividad clínica que se busca, frente a la opción de no realizar el cribado.
- Otros aspectos a considerar previamente a la puesta en marcha del cribado neonatal de la FQ es que todos los aspectos éticos y legales sean revisados por un comité de ética asistencial. En caso de que el programa contemple trabajos de investigación, deberían también ser autorizados por un comité ético de investigación.

9. Bibliografía

1. Boucher RC. Enfermedades del aparato respiratorio. Fibrosis quística En: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al., eds. Harrison Principios de Medicina Interna. 17ª ed. 2008. p. 253. [citado 3 ago 2012]. Disponible en: <http://www.harrisonmedicina.com/iedetect.aspx>.
2. Pérez-Aguilar F, Berenguer J. Fibrosis quística y aparato digestivo: consideraciones fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas. Med Clin(Barc). 1998;111(13):508-15.
3. Proesmans M, Cuppens H, Vincent M, Palem A, De Boeck K, Dierickx k, et al. Is Neonatale Screening op Mucoviscidose aangewezen in België?: Federal Kenniscentrum voor de Genondheidzorg; 2010. Informe No.: KCE reports 132A.
4. Salvatore D, Buzzetti R, Baldo E, Forneris MP, Lucidi V, Manunza D, et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries. Part 3. Disease incidence, genotype/phenotype correlation, microbiology, pregnancy, clinical complications, lung transplantation, and miscellanea. Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2011;10(2):71-85.
5. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis: report of a joint meeting of WHO/IECFTN/ICF(M)/A/ECFS. Geneva, Italy, 19 june 2002: Geneva: World Health Organization; 2004.
6. Murray J, Cuckle H, Taylor G, Littlewood J, Hewison J. Screening for cystic fibrosis. Health Technol Assess. 1999;3(8):i-iv, 1-104.
7. Raña Díez P. Desarrollo de nuevas técnicas para el análisis genético en fibrosis quística: aplicación al cribado neonatal. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela; 2008.
8. Haute Autorité de Santé. Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France: état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement. Saint-Denis La Plaine: Haute Autorité de santé; 2009.
9. Asociación Española de Cribado Neonatal. Programas de cribado neonatal en España [Internet]: AECNE; 2008 [citado 6 ago 2012]. Disponible en: <http://aecne.es/pdf/datos2008.pdf>

10. Paz Valiñas L, García-Vega F. Cribado neonatal de la fibrosis quística: Santiago de Compostela: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia 2004. Informe No.: INF2004/02.
11. Cabrera Roca G, Fernández-Burriel Tercero M, Cabrera Navarro P. Fibrosis quística en la edad adulta: nuevas formas clínicas. *Med Clin(Barc)*. 2003;120(15):584-8.
12. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989;245(4922):1066-73.
13. Boat TF. Fibrosis quística. Nelson-Behrman, Tratado de Pediatría. 17ª ed. Madrid: Elsevier España SA; 2004. p. 1437-50.
14. Akabas MH. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. Structure and function of an epithelial chloride channel. *J Biol Chem*. 2000;275(6):3729-32.
15. Bradbury NA. Intracellular CFTR: localization and function. *Physiol Rev*. 1999;79(1 Suppl):S175-91.
16. Cuthbert AW. New horizons in the treatment of cystic fibrosis. *Br J Pharmacol*. 2011;163(1):173-83.
17. Grupo de trabajo para el estudio de la enfermedad asmática en el niño. Síndrome de la Obstrucción Bronquial en la infancia. Fibrosis quística. *An Esp Pediatr*. 2002;56:61-70.
18. Cystic fibrosis and CFTR gene: Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology. Poitiers, France: Jean-Loup Huret, INSERM U 935, Genetics, Dept Medical Information, University of Poitiers; [citado 10 ago 2012]. Disponible en: <http://atlasgeneticsoncology.org/>
19. Castellani C, Cuppens H, Macek Jr M, Cassiman J, E. Kerem, P. Durie, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros*. 2008;7 (2008) 179–196:179-96.
20. CF foundation. Cystic Fibrosis Mutation Database [Internet]: Bethesda, Md: Cystic Fibrosis Foundation; [citado 13 ago 2012]. Disponible en: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>

21. Ranganathan SC, Parsons F, Gangell C, Brennan S, Stick SM, Sly PD. Evolution of pulmonary inflammation and nutritional status in infants and young children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2011;66(5):408-13.
22. Dequeker E, Stuhmann M, Morris MA, Casals T, Castellani C, Claustres M, et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders--updated European recommendations. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(1):51-65.
23. Tellería JJ, Alonso MJ, Calvo C, Alonso M, Blanco A. Spectrum of CFTR mutations in the Middle North of Spain and identification of a novel mutation (1341G-->A). Mutation in brief no. 252. Online. *Hum Mutat*. 1999;14(1):89.
24. Coto E, Bousoño C, Menéndez MJ, Cue R, Toral JF, Benavides A, et al. Fibrosis quística en Asturias: una frecuencia elevada de la mutación delta F508. *Med Clin (Barc)*. 1994;103(18):681-3.
25. Casals T, Vázquez C, Lázaro C, Girbau E, Giménez FJ, Estivill X. Cystic fibrosis in the Basque country: high frequency of mutation delta F508 in patients of Basque origin. *Am J Hum Genet*. 1992;50(2):404-10.
26. Casals T, Ramos MD, Giménez J, Larriba S, Nunes V, Estivill X. High heterogeneity for cystic fibrosis in Spanish families: 75 mutations account for 90% of chromosomes. *Hum Genet*. 1997;101(3):365-70.
27. Gómez-Llrente MA, Suárez A, Gómez-Llrente C, Muñoz A, Arauzo M, Antúnez A, et al. Analysis of 31 CFTR mutations in 55 families from the South of Spain. *Early Hum Dev*. 2001;65 Suppl:S161-4.
28. Estivill X, Bancells C, Ramos C. Geographic distribution and regional origin of 272 cystic fibrosis mutations in European populations. The Biomed CF Mutation Analysis Consortium. *Hum Mutat*. 1997;10(2):135-54.
29. Alonso M, Heine Suñer D, Calvo M, Rosell J, Giménez J, Ramos M, et al. Spectrum of mutations in the CFTR gene in cystic fibrosis patients of Spanish ancestry. *Ann Hum Genet*. 2006;71(2):194-201.
30. Pilewski JM, Frizzell RA. Role of CFTR in airway disease. *Physiol Rev*. 1999;79(1 Suppl):S215-55.

31. Máiz L, Baranda F, Coll R, Prados C, Vendrell M, Escribano A, et al. Normativa del diagnóstico y el tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:316-24.
32. Mall M, Boucher RC. Pathogenesis of pulmonary disease in cystic fibrosis. En: Bush A, Alton EFWF, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A, eds. *Cystic Fibrosis in the 21st Century*. Switzerland: Basel Karger; 2006. p. 116-21.
33. Conway S, Denton M. Staphylococcus aureus and MRSA. En: Bush A, Alton EFWF, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A, eds. *Cystic Fibrosis in the 21st Century*. Switzerland: Basel Karger; 2006. p. 153-9.
34. Taylor CJ, Hardcastle J. Gut disease: clinical manifestations, pathophysiology, current and new treatments. En: Bush A, Alton EFWF, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A, eds. *Cystic Fibrosis in the 21st Century*. Switzerland: Basel Karger; 2006. p. 232-41.
35. Welsh MJ. Cystic fibrosis. *Cecil-Goldman, Textbook of Medicine*. 22ª ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 515-9.
36. Galbe J. Cribado neonatal de metabolopatías congénitas: Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría; 2003 [citado 14 ago 2012]. Disponible en: http://www.aepap.org/previnfad/pdfs/previnfad_hipotiroidismo_rec.pdf
37. Izquierdo M, Avellaneda A. Fibrosis quística: Instituto de Investigación de Enfermedades Raras; 2003 [citado 3 sep 2012]. Disponible en: http://iier.isciii.es/er/prg/er_bus2.asp?cod_enf=2894
38. Westaby M. Cystic fibrosis: liver disease. En: Bush A, Alton EFWF, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A, eds. *Cystic Fibrosis in the 21st Century*. Switzerland: Basel Karger; 2006. p. 251-63.
39. Bridges N, Spowart K. Diabetes in cystic fibrosis. En: Bush A, Alton EFWF, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A, eds. *Cystic Fibrosis in the 21st Century*. Switzerland: Basel Karger; 2006. p. 278-83.
40. Thorpe-Beeston JG. Fertility, contraception, incontinence and pregnancy. En: Bush A, Alton EFWF, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A, eds. *Cystic Fibrosis in the 21st Century*. Switzerland: Basel Karger; 2006. p. 264-9.

41. Kreindler J. Cystic fibrosis: Exploring its genetics basis in the hunt for new therapies. *Pharmacol Ther.* 2010;125(2):219-29.
42. Wagener JS, Zemanick ET, Sontag MK. Newborn screening for cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr.* 2012;24(3):329-35.
43. Salleras L. La medicina clínica preventiva (I): el futuro de la prevención. *Med Clin (Barc).* 1994;102 Suppl 1:5-12.
44. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Diagnóstico precoz. *Epidemiología clínica Ciencia básica para la medicina clínica.* México, D.F.: Editorial Médica Panamericana; 1991. p. 158-75.
45. Salleras L, Dominguez A, Fores MD. Los métodos de medicina clínica preventiva (y III). *Cribados. Med Clin (Barc).* 1994;102 Suppl 1:26-34.
46. Muir Gray JA. Cribaje. *Atención Sanitaria Basada en la Evidencia. Cómo tomar decisiones en gestión y política sanitaria.* Madrid: Churchill Livingstone España, S.L.; 1997. p. 51-9.
47. Wilson JMG, Jungner YG. Principles and practices of screening for disease. Geneva: World Health Organisation; 1968. Informe No.: Public Health Paper 34.
48. UK National Screening Committee. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of screening programme [Internet]. London [citado 10 sep 2012]. Disponible en: <http://www.screening.nhs.uk/criteria#fileid9287>
49. American College of Medical Genetics. Main report. *Genetics in Medicine.* 2006;8(5 Suppl. 1):12S-252S.
50. Queiro Verdes T, Cerdá Mota T, España Fernández S. Información a padres sobre el cribado neonatal de metabolopatías: evaluación de la situación actual y establecimiento de estándares de información basada en la evidencia. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Santiago de Compostela: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia. Informes de Evaluación de Tecnoloxías Sanitarias: avalia-t Nº. 2007 / 04.
51. Paz Valiñas L, Atienza Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de

masas en tándem. Revisión Sistemática. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006. Informe No.: Avalia-t N° 2006/07.

52. Arena J, Cortés E, Dulín E, Eguileor I, Eguiraun A, Espada M, et al. Actividad de los centros de detección precoz neonatal de errores congénitos del metabolismo en España en el período 2000-2008. Madrid: Boletín del Real Patronato Sobre Discapacidad 2010;69.
53. Federación Española de Fibrosis Quística [Internet]. 2012 [citado 26 sep 2012]. Disponible en: <http://www.fibrosisquistica.org/index.php?pagina=noticias&esnoticia=415>
54. Asociación Española de Cribado Neonatal. Programas de cribado neonatal en España [Internet]. En: XVIII reunión de los centros de cribado neonatal. (Bilbao 21 de mayo de 2012). Madrid: Asociación Española de Cribado Neonatal; 2012 [citado 27 Nov 2012]. Disponible en: <http://aecne.es/pdf/datos2011.pdf>
55. Comité de ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (CEIIR). Guías éticas de investigación en biomedicina. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2009.
56. Pámpols T, Terracini B, de Abajo Iglesias F, Feito Grande L, Martín-Arribas M, Fernández Soria J, et al. Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras. Rev Esp Salud Pública. 2010;84:121-36.
57. Dulín-Iñiguez E, Espada M, Eguileor-Gurtubai I. Programas de cribado neonatal. An Pediatr Contin. 2006;4(1):61-5.
58. España. Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Boletín Oficial del Estado, 15 noviembre de 2002, no 274; 40126-40132.
59. Autti-Ramo I, Makela M, Sintonen H, Koskinen H, Laajalahti L, Halila R, et al. Expanding screening for rare metabolic disease in the newborn: An analysis of costs, effect and ethical consequences for decision-making in Finland. Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics. 2005;94(8):1126-36.
60. Waisbren SE, Albers S, Amat S, Ampola M, Brewster TG, Demmer L, et al. Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic

disorders on child outcomes and parental stress. JAMA-J Am Med Assoc. 2003;290(19):2564-72.

61. España. Ley 14/2007 de Investigación biomédica. Boletín Oficial del Estado 4 de julio de 2007, no 159; 28826-28848.
62. Grosse SD, Rogowski WH, Ross LF, Cornel MC, Dondorp WJ, Khoury MJ. Population screening for genetic disorders in the 21st century: Evidence, economics, and ethics. Public Health Genomics. 2009;13(2):106-15.
63. World Health Organization. Hereditary Diseases Program. Guidelines on ethical issues in medical genetics and the provision of genetic services. Geneva: WHO. 1995.
64. Ontario Ministry of Health Long-Term Care. Neonatal screening of inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry. Toronto: Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. Medical Advisory Secretariat (MAS). 2002.
65. España. Ley orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal. Boletín Oficial de Estado. 13 de diciembre de 1999, no 298; 43088-43099.
66. The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Guidelines for authors of CCOHTA health technology assessment reports. Ontario: CADTH; 2003.
67. Oxman A, Clarke M, Eds. Manual de revisores 4.1. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2001.
68. Centre for Reviews and Dissemination. Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care. York: CRD, University of York; 2009.
69. Scottish Intercollegiate Guidelines Network [Internet]. A guideline developer's handbook SIGN 50. Edinburgh: SIGN; c2001-2012 [actualizado 21 nov 2012; citado 19 sep 2012]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>
70. Southern K, Mérelle M, Dankert Roelse J, Nagelkerke AD. Newborn screening for cystic fibrosis (Review): The Cochrane Collaboration; 2009.

71. Institute of health economics (IHE). IHE Report Screening Newborns for Cystic fibrosis. Alberta. Canada: IHE; 2007.
72. Benefits and Risks of Newborn Screening for Cystic Fibrosis [base de datos en Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (EE. UU) 2011. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00014950?term=Benefits+and+Risks+of+Newborn+Screening+for+Cystic+Fibrosis&rank=1>.
73. Dijk FN, McKay K, Barzi F, Gaskin KJ, Fitzgerald DA. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. *Arch Dis Child*. 2011;96(12):1118-23.
74. Tluczek A, Becker T, Laxova A, Grieve A, Racine Gilles CN, Rock MJ, et al. Relationships among health-related quality of life, pulmonary health, and newborn screening for cystic fibrosis. *Chest*. 2011;140(1):170-7.
75. Venkata JA, Jones KL. Benefits of newborn screening for cystic fibrosis in Shreveport, Louisiana, Cystic Fibrosis Center. *J La State Med Soc*. 2011;163(6):316-9.
76. Hoo AF, Thia LP, Nguyen TT, Bush A, Chudleigh J, Lum S, et al. Lung function is abnormal in 3-month-old infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Thorax*. 2012;67(10):874-81.
77. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Newborn Screening for Cystic Fibrosis: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness. Ottawa; 2012.
78. Comeau AM, Accurso FJ, White TB, Campbell PW, 3rd, Hoffman G, Parad RB, et al. Guidelines for implementation of cystic fibrosis newborn screening programs: Cystic Fibrosis Foundation workshop report. *Pediatrics*. 2007;119(2):e495-518.
79. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros*. 2009;8(3):153-73.
80. Green A, Isherwood D, Pollitt R. A laboratory Guide to Newborn Screening in the UK for cystic fibrosis. London: UK National Screening

Committee; 2009 [citado 3 sep 2012]. Disponible en: www.newbloodspot.screening.nhs.uk.

81. Pampols t, Cortés E, Dulín E. Protocolo para la retención, almacenamiento y usos posteriores de las muestras residuales de sangre seca recogida sobre papel absorbente de los programas de cribado neonatal. *Química Clínica*. 2006;25(2):97-103.
82. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Newborn Screening Quality Assurance Program 2010 annual summary report; 2011. Atlanta: Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), 2011. [citado 3 sep 2012]. Disponible en: http://www.cdc.gov/labstandards/nsqap_archieved_reports.html.
83. Dulín E, Espada M, Eguileor I. Programas de cribado neonatal. *An Pediatr Contin*. 2006;4(1):61-5.
84. Servicio Vasco de Salud. Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas de la Comunidad Autónoma del País Vasco. Cribado neonatal en la CAPV y protocolo de cribado neonatal de la fibrosis quística 2010. Vitoria-Gasteiz: Servicio Vasco de Salud; 2010. [citado 3 sep 2012]. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/v19-osk0028/es/contenidos/informacion/osk_publicaciones/es_publici/adjuntos/publica/cribado.pdf
85. Cystic Fibrosis European Network. [citado 4 sep 2012]. Disponible en: <http://cf.eqascheme.org/info/public/index.xhtml>
86. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) [Internet] Atlanta: CDC; 2012. Newborn Screening Quality Assurance Program 2011 annual summary report. Atlanta 2012 [citado 1 oct 2012]. Disponible en: http://www.cdc.gov/labstandards/pdf/nsqap/nsqap_summaryreport_2012.pdf
87. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Newborn Screening Quality Assurance Program. Proficiency testing. Cystic Fibrosis Mutation Detection Quarterly Report. Atlanta: Centers for Diseases Control and Prevention (CDC); 2012. [citado 1 oct 2012]. Disponible en: http://www.cdc.gov/labstandards/nsqap_reports.html.
88. Sommerburg O, Lindner M, Muckenthaler M, Kohlmüller D, Leible S, Feneberg R, et al. Initial evaluation of a biochemical cystic fibrosis newborn screening by sequential analysis of immunoreactive

trypsinogen and pancreatitis-associated protein (IRT/PAP) as a strategy that does not involve DNA testing in a Northern European population. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(Suppl 2):S263-71.

89. Health Council of the Netherlands. Neonatal screening for cystic fibrosis. The Hague: Health Council of the Netherlands; 2010.
90. Vernooij-van Langen AM, Loeber JG, Elvers B, Triepels RH, Gille JJ, Van der Ploeg CP, et al. Novel strategies in newborn screening for cystic fibrosis: a prospective controlled study. *Thorax.* 2012;67(4):289-95.
91. Cornel MC, Gille JJ, Loeber JG, Vernooij-van Langen AM, Dankert-Roelse J, Bolhuis PA. Improving test properties for neonatal cystic fibrosis screening in the Netherlands before the nationwide start by May 1st 2011. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2012;35(4):635-40.
92. Vernooij-van Langen AM, Loeber JG, Elvers B, Triepels RH, Roefs J, Gille JJ, et al. The influence of sex, gestational age, birth weight, blood transfusion, and timing of the heel prick on the pancreatitis-associated protein concentration in newborn screening for cystic fibrosis. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2012.
93. Baker MW, Groose M, Hoffman G, Rock M, Levy H, Farrell PM. Optimal DNA tier for the IRT/DNA algorithm determined by CFTR mutation results over 14 years of newborn screening. *J Cyst Fibros.* 2011;10(4):278-81.
94. Calvin J, Hogg SL, McShane D, McAuley SA, Iles R, Ross-Russell R, et al. Thirty-years of screening for cystic fibrosis in East Anglia. *Arch Dis Child.* 2012;00:1-5.
95. Hale JE, Parad RB, Dorkin HL, Gerstle R, Lapey A, O'Sullivan BP, et al. Cystic fibrosis newborn screening: using experience to optimize the screening algorithm. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(Suppl 2):S255-61.
96. Korzeniewski SJ, Young WI, Hawkins HC, Cavanagh K, Nasr SZ, Langbo C, et al. Variation in immunoreactive trypsinogen concentrations among Michigan newborns and implications for cystic fibrosis newborn screening. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(2):125-30.
97. Borowitz D, Parad RB, Sharp JK, Sabadosa KA, Robinson KA, Rock MJ, et al. Cystic Fibrosis Foundation practice guidelines for the

management of infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome during the first two years of life and beyond. *The Journal of Pediatrics*. 2009 Dec;155(6 Suppl):S106-16.

98. Massie RJ, Curnow L, Glazner J, Armstrong DS, Francis I. Lessons learned from 20 years of newborn screening for cystic fibrosis. *Med J Aust*. 2012;196(1):67-70.
99. Rock MJ, Levy H, Zaleski C, Farrell PM. Factors accounting for a missed diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(12):1166-74.
100. Sermet-Gaudelus I, Munck A, Rota M, Roussey M, Feldmann D. French guidelines for sweat test practice and interpretation for cystic fibrosis neonatal screening. [French]. *Archives de Pédiatrie*. 2010;17(9):1349-58.
101. Rota M, Nguyen-Khoa T, Marchand M, Feldmann D, Dumont J, Khalfon D, et al. [Sweat testing: review of technical requirements]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2008;66(2):221-7.
102. Barrio Gómez de Agüero M, García Hernández G, Gartner S, Quística Gdt dF. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística. *An Esp Pediatr*. 2009;71(3):250-64.
103. Green A, Kirk J, on behalf of the Guidelines Development Group. Guidelines for the performance of the sweat test for the diagnostic of cystic fibrosis. *Ann Clin Biochem*. 2007;44:25-34.
104. Southern KW, Munck A, Pollitt R, Travert G, Zanolla L, Dankert-Roelse J, et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2007;6(1):57-65.
105. Krulisova V, Balascakova M, Skalicka V, Piskackova T, Holubova A, Paderova J, et al. Prospective and parallel assessments of cystic fibrosis newborn screening protocols in the Czech Republic: IRT/DNA/IRT versus IRT/PAP and IRT/PAP/DNA. *Eur J Pediatr*. 2012;171(8):1223-9.
106. Mornand A, Barben J, Hafen G. Implementation of the Nationwide cystic fibrosis newborn screening program in Switzerland: Started in January 2011. *Revue Medicale Suisse*. 2011;7(283):456-60.

107. Barben J, Gallati S, Fingerhut R, Schoeni MH, Baumgartner MR, Torresani T, et al. Retrospective analysis of stored dried blood spots from children with cystic fibrosis and matched controls to assess the performance of a proposed newborn screening protocol in Switzerland. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2012;11(4):332-6.
108. Casals T. Programas de cribado neonatal. Encuentros 2006 [Internet]. [S.I.]: Fundación Sira Carrasco; c2001-2012; 2006 [citado 5 sep 2012]. Disponible en: <http://www.fundacionfibrosisquistica.org/DespistajeNeunatal.ppt>
109. Cantabria. Servicio Cántabro de Salud. Programa de cribado neonatal de la fibrosis quística en Cantabria 2011 [Internet]. Santander: Servicio Cántabro de Salud. Dirección de Salud Pública; 2011 [citado 3 sep 2012]. Disponible en: <http://www.saludcantabria.es/uploads/pdf/profesionales/Programa%20De%20Cribado%20Neonatal%20de%20la%20Fibrosisi%20Quistica%20en%20Cantabria%20.pdf>
110. Valencia. Consellería de Sanitat. Programa de cribado neonatal de enfermedades congénitas en la Comunitat Valenciana: Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat; 2011 [citado 3 sep 2012]. Disponible en: <http://publicaciones.san.gva.es/publicaciones/documentos/V.4285-2011.pdf>
111. Andalucía. Servicio Andaluz de Salud. Guía asistencial de fibrosis quística. Guía de actuación compartida para la fibrosis quística en Andalucía. Sevilla: Junta de Andalucía. Consejería de Sanidad; 2011 [citado 3 sep 2012]. Disponible en: http://www.fundacionfibrosisquistica.org/guias_articulos/2011/PROTOCOLO%20FIBROSIS%20QU%C3%8DSTICA.pdf
112. Wilcken B. Newborn screening for cystic fibrosis: techniques and strategies. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(4):537-43.
113. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2005;4(1):7-26.
114. Martin B, Schechter MS, Jaffe A, Cooper P, Bell SC, Ranganathan S. Comparison of the US and Australian cystic fibrosis registries: the impact of newborn screening. *Pediatrics*. 2012;129(2):e348-55.

115. Mayell SJ, Munck A, Craig JV, Sermet I, Brownlee KG, Schwarz MJ, et al. A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2009; 8(1):71-8.
116. Hayeems RZ, Bytautas JP, Miller FA. A systematic review of the effects of disclosing carrier results generated through newborn screening. *J Genet Couns*. 2008;17(6):538-49.
117. Wilfond BS, Parad RB, Fost N. Balancing benefits and risks for cystic fibrosis newborn screening: implications for policy decisions. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S109-13.
118. Therrell BL, Jr., Hannon WH, Hoffman G, Ojodu J, Farrell PM. Immunoreactive Trypsinogen (IRT) as a Biomarker for Cystic Fibrosis: challenges in newborn dried blood spot screening. *Molecular genetics and metabolism*. 2012;106(1):1-6.
119. The Agree Collaboration. Appraisal for Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument 2001 [citado 10 sep 2012]. Disponible en: www.agreecollaboration.org
120. National Screening Committee. Child Health Sub-Group Report on Cystic Fibrosis: National Screening Committee; 2005 [citado 14 sep 2012]. Disponible en: <http://www.screening.nhs.uk/cysticfibrosis-newborn>

10. Anexos

Anexo 1. Mutaciones detectadas por los diferentes kits comerciales

Kits de mutaciones CFTR.

Innogenetics		Luminex Corporation	
RDB-INNO LiPA CFRT17+Tn actualización	RDB-INNO LiPA CFRT19	xTAG® Cystic Fibrosis 39 kit v2	xTAG® Cystic Fibrosis 71 kit v2
E60X	1148T	F508del	F508del
G85E	711+1G>T	1507del	1507del
394delTT	1507del	G542X	G542X
R117H	F508del	G85E	G85E
621+1G>T	1717-1G>A	R117H	R117H
711+5G>A	G542X	621+1G>T	621+1G>T
1078delT	G551D	711+1G>A	711+1G>A
R334W	Q552X	R334W	R334W
R347P	R553X	R347P	R347P
A455E	R560T	A455E	A455E
3143delT	1898+1G>A	1717-1G>A	1717-1G>A
2183AA>A	3120+1G>A	R560T	R560T
2184delA	S1251N	R553X	R553X
2789+5G>A	3905insT	G551D	G551D
R1162X	W1282X	1898+1G>A	1898+1G>A
3659delC	N1303K	2184delA	2184delA
3849+10kbC>T	3272-26A>G	2789+5G>A	2789+5G>A
5T	CFTRdele2,3	3120+1G>A	3120+1G>A
7T	3199del6	R1162X	R1162X
9T		3659delC	3659delC
		3849+10kbC>T	3849+10kbC>T
		W1282X	W1282X

Innogenetics		Luminex Corporation	
RDB-INNO LiPA CFRT17+Tn actualización	RDB-INNO LiPA CFRT19	xTAG® Cystic Fibrosis 39 kit v2	xTAG® Cystic Fibrosis 71 kit v2
		N1303K	N1303K
		5T	5T
		7T	7T
		9T	9T
		F508C	F508C
		1507V	1507V
		1606V	1606V
		1078delT	1078delT
		394delTT	394delTT
		Y122X	Y122X
		R347H	R347H
		V520F	V520F
		A559T	A559T
		S549N	S549N
		S549R	S549R
		1898+5G>T	1898+5G>T
		2183AA>G	2183AA>G
		230insA	230insA
		Y1092X	Y1092X
		M1101K	M1101K
		S1255X	S1255X
		3876delA	3876delA
		3905insT	3905insT
			E60X
			R352Q
			2869insG
			R75X
			S364P

Innogenetics		Luminex Corporation	
RDB-INNO LiPA CFRT17+Tn actualización	RDB-INNO LiPA CFRT19	xTAG® Cystic Fibrosis 39 kit v2	xTAG® Cystic Fibrosis 71 kit v2
			3120G>A
			405+3A>C
			G408C
			3199del6
			406-1G>A
			Q493X
			444delA
			G622D
			W1089X
			R117C
			1677delTA
			D1152H
			R1158X
			G178R
			1812-1G>A
			3791delC
			L206W
			2055del9>A
			S1196X
			935delA
			2143delIT
			CFTRdel2,3
			F311del
			K710X
			R1066C
			G330X
			Q890X
Fuente: Proesmans, 2010 (3).			

Kits de mutaciones CFTR (continuación).

Abbott Molecular	Tepnel Molecular Diagnostics-Gen-Probe Life Sciences			
Cystic Fibrosis Genotyping Assay	CF29v.2	CF-EUI	CF30	CF7
G85E	E60XG85E	CFRTdele2,3	E60X	F508del
394delTT	R117H	E60X	G85E	1717-1G>A
R117H	621+1G>T	P67L	394delTT	G542X
621+1G>T	711+1G>T	G85E	R117H	D1152H
711+1G>T	1078delT	R117H	Y122X	3849+10kbC>T
1078delT	R334W	621+1G>T	621+1G>T	W1282X
R334W	R347H	711+1G>T	711+1G>T	N1303K
R347H	R347P	1078delT	1078delT	
R347P	A455E	R334W	R334W	
A455E	1507del	R347P	R347P	
1507del	F508del	A455E	A455E	
F508del	1717-1G>A	1507del	1507del	
V520F	G542X	F508del	F508del	
1717-1G>A	G551D	1717-1G>A	1717-1G>A	
G542X	R553X	G542X	G542X	
S549N	2183AA>G	G551D	G551D	
S549R(T>G)	2789+5G>A	R553X	R553X	
G551D	3120+1G>A	R560T	2183AA>G	
R553X	R1162X	1898+1G>A	2789+5G>A	
R560T	3659delC	2184delA	3120+1G>A	
1898+1G>A	3849+10kbC>T	2789+5G>A	R1162X	
2183AA>G	S1251N	3120+1G>A	3659delC	
2184delA	W1282X	M1101K	3849+10kbC>T	
2789+5G>A	N1303K	D1152H	S1251N	
3120+1G>A	2184delA	R1162X	W1282X	
R1162X	R560T	3659delC	N1303K	
3659delC	1898+1G>A	3849+10kbC>T	3272-26A>G	
3849+10kbC>T	D1152H	S1251N	1811+1.6kbA>G	
390insT	394delTT	390insT	Y1092X	
W1282X		W1282X	W846X	
N1303K		N1303K		
3876delA		S549RT>G		
		5T (Incl. TGm)		
		7T		
		9T		

Fuente: Proesmans, 2010 (3).

Anexo 2. Lectura recomendada dentro de los aspectos éticos y legales

- Ley de Investigación biomédica, Ley 14/2007 de 3 de julio. Boletín Oficial del Estado, no 159, (4-julio-2007).
- Ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, Ley 41/2002. Boletín Oficial del Estado, no 274, (15-noviembre-2002).
- Ley de protección de datos de carácter personal, Ley orgánica 15/1999 de 13 de diciembre. Boletín Oficial de Estado, no 298, (13-diciembre-1999).
- Pámpols T, Terracini B, de Abajo Iglesias F, Feito Grande L, Martín-Arribas M, Fernández Soria J, et al. Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras. Rev Esp Salud Pública. 2010; 84:121-36.
- La Declaración Internacional sobre los datos genéticos humanos de la Unesco, aprobada (por unanimidad y por aclamación) en la 32ª sesión de la Conferencia General de la UNESCO, el 16 de octubre de 2003.
- 25 Recomendaciones de la Unión Europea sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de los test genéticos. Comisión Europea. Dirección General de Investigación. Unidad de Comunicación. Disponible en: http://europa.eu.int/comm/research/conferences/2004/genetic/pdf/recommendations_es.pdf.
- Comité de ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (CEIER). Guías éticas de investigación en biomedicina. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2009.

Anexo 3. Protocolos y estrategias de búsqueda

La búsqueda se realizó en julio de 2102. A continuación se muestran las bases de datos y las estrategias empleadas.

- **Informes de evaluación de las agencias de tecnologías sanitarias**
 - » INAHTA <http://www.inahta.org>
 - » HTA <http://www.nhsrd.york.ac.uk>
- **Bases de datos de resúmenes de revisiones sobre efectividad**
 - » DARE <http://www.york.ac.uk/inst/crd/welcome.htm>
 - » NEED <http://www.york.ac.uk/inst/crd/welcome.htm>
- **Revisiones sistemáticas**
 - » BASE DE DATOS COCHRANE <http://www.update-software.com>
- **Bases de datos**
 - » MEDLINE ON LINE <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
 - » EMBASE ON LINE <http://194.224.36.209:8590>
 - » IBECs Índice Bibliográfico en Ciencias de la Salud <http://bvs.isciii.es/E/bases.html>
 - » BASES DATOS ISI <http://access.isiproducts.com/FECYT>
 - » IME Índice Médico Español <http://bddoc.csic.es:8080/IME/BASIS/ime/web/docu/SF>
 - » BIOMED CENTRAL : <http://www.biomedcentral.com>
- **Ensayos Clínicos**
 - » Instituto Nacional de Salud de U.S. <http://clinicaltrials.gov>
 - » Center Watch <http://www.centerwatch.com/main.htm>

- » CCT Current Controlled Trials <http://www.controlled-trials.com>
- » National research register <http://www.dh.gov.uk/>
- » CENTRAL Base de datos Cochrane <http://www.update-software.com>

- **Guías de práctica clínica**

- » NGC (National Guidelines Clearinghouse) <http://www.guidelines.gov/index.asp>
- » NICE <http://www.nice.org.uk>
- » GPC INFOBASE <http://cma.ca/cpgs/>
- » SIGN (Scottish Intercolleiate Guidelines Network) <http://www.sign.ac.uk/>
- » New Zealand Guidelines Group <http://www.nzgg.org.nz/guidelines>
- » International Guidelines Network <http://www.g-i-n.net/>
- » Répertoire des recommandations de bonne pratique& des conférences de consensus francophones <http://www.chu-rouen.fr/ssf/recomfr.html>
- » Guía Salud <http://www.guiasalud.es>
- » Pubgle <http://www.pubgle.com>

- **Literatura Gris**

- » Teseo (Base de datos tesis doctorales) <https://www.educacion.es/teseo/>
- » SINGLE (System for Information on Grey literature) <http://www.konbib.nl/infolev/single/ea/home.htm>
- » NTIS (National Technical Information Service) <http://www.ntis.gov/index.html>

- » E-Prints: <http://archives.eprints.org/index.php?action=browse>
- » SMM <http://www.sintef.no/smm>
- **Páginas gubernamentales**
 - » Ministerio de Sanidad y Consumo de España <http://www.msc.es>
 - » Health Canada <http://www.hc-sc.gc.ca>
 - » US National Institute of Health <http://www.nih.gov>
 - » US Center for Diseases Control <http://www.cdc.gov>
 - » WHO (World Health Organization) <http://www.who.int>
 - » UK Department of Health <http://www.nhs.uk>
 - » Ministerio de Salud de Chile <http://www.minsal.cl>
- **Sociedades científicas temáticas**
 - » Fundación Sira Carrasco para la fibrosis quística <http://www.fundacionfibrosisquistica.org/>
 - » Cystic fibrosis Australia <http://www.cysticfibrosis.org.au>
 - » International Society for Neonatal Screening <http://www.isns-neoscreening.org/>
 - » The Australian Lung Foundation <http://www.lungnet.org.au/>
 - » North Carolina State Laboratory of Public Health <http://slph.state.nc.us/>
 - » National Society of Genetic Counselors www.nsgc.org/
 - » Institute of Health Economics <http://www.ihe.ca>
 - » Utha Departament of Health <http://health.utah.gov/>
 - » Center for Diseases Control <http://cdc.gov>
 - » Cystic Fibrosis Foundation <http://www.cff.org/>

- » British Thoracic Society www.brit-thoracic.org.uk/
- » l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE) <http://www.afdphe.fr/>
- **Recursos de Medicina Basada en la Evidencia**
 - » TRIP <http://www.tripdatabase.com/>
- **Búsqueda avanzada en motores de búsquedas**
 - » GOOGLE <http://google.com>
 - » PUBGLE <http://pubgle.com>
 - » YAHOO <http://yahoo.com>

Estrategias

Pubmed

- Implementación, protocolos, Guías, etc.

((("Neonatal screening"[MH] OR "Mass Screening"[MH] OR "Genetic Testing" [MH] OR "Genetic Techniques" [MH] OR "screen"[TIAB] OR "screened"[TIAB] OR "screening"[TIAB] OR "test"[TIAB] OR "testing"[TIAB] OR "tested"[TW] OR predic* OR surveillance* OR "Population Surveillance"[MH] OR (earl* AND (diagnos* OR detec*)) OR (false* AND (positive* OR negative*)) OR "predictive value of tests"[MH] OR (predictive* AND value*) OR "sensitivity and specificity"[MH] OR "sensitivity"[TIAB] OR "specificity"[TIAB]) AND (neonat* OR child* OR newborn* OR infant*)) AND ("cystic fibrosis"[MH] OR "cystic fibrosis"[TW] OR "Fibrocystic" [TW] OR "Mucoviscidosis" [TW])) Limits: Practice Guideline

((("Neonatal screening"[MH] OR "Mass Screening"[MH] OR "Genetic Testing" [MH] OR "Genetic Techniques" [MH] OR "screen"[TIAB] OR "screened"[TIAB] OR "screening"[TIAB] OR "test"[TIAB] OR "testing"[TIAB] OR "tested"[TW] OR predic* OR surveillance* OR "Population Surveillance"[MH] OR (earl* AND (diagnos* OR detec*)) OR (false* AND (positive* OR negative*)) OR "predictive value of tests"[MH] OR (predictive* AND value*) OR "sensitivity and specificity"[MH] OR "sensitivity"[TIAB] OR "specificity"[TIAB]) AND (neonat* OR child* OR newborn* OR infant*)) AND ("cystic fibrosis"[MH] OR "cystic fibrosis"[TW] OR "Fibrocystic" [TW] OR "Mucoviscidosis" [TW]) Limits Practice Guidelines

- Revisiones sistemáticas

((("Neonatal screening"[MH] OR "Mass Screening"[MH] OR "Genetic Testing" [MH] OR "Genetic Techniques" [MH] OR "screen"[TIAB] OR "screened"[TIAB] OR "screening"[TIAB] OR "test"[TIAB] OR "testing"[TIAB] OR "tested"[TW] OR predic* OR surveillance* OR "Population Surveillance"[MH] OR (earl* AND (diagnos* OR detec*)) OR (false* AND (positive* OR negative*)) OR "predictive value of tests"[MH] OR (predictive* AND value*) OR "sensitivity and specificity"[MH] OR "sensitivity"[TIAB] OR "specificity"[TIAB]) AND (neonat* OR child* OR newborn* OR infant*)) AND ("cystic fibrosis"[MH] OR "cystic fibrosis"[TW] OR "Fibrocystic" [TW] OR "Mucoviscidosis" [TW])) AND

((“Meta-Analysis”[Publication Type] OR “Peer Review, Research”[MH] OR “Peer Review” [MeSH Terms] OR “Review Literature as Topic” [MH] OR “Evidence-Based Medicine” [MH] OR “Technical Report” [Publication Type] (“Evidence” [TIAB] AND “Medicine” [TIAB]) OR ((systematic* [TW] OR quantita* [TW] OR methodolo* [TW] OR peer* [TW]) AND (review* [TW] OR overview* [TW] OR survey* [TW])) OR “Data Synthesis” [TIAB] OR “Data Extraction” [TIAB]) NOT (“Letter” [Publication Type] OR “Historical Article”[Publication Type] OR “Editorial” [Publication Type]))

Embase and Psycinfo

- Protocolos de cribado, guías, etc.
 - » 1. newborn screening/
 - » 2. “neonatal screening”.ti. or “neonatal screening”.ab.
 - » 3. Mass screening”.ti. or “Mass screening”.ab.
 - » 4. screen*.ti. or screen.ab.
 - » 5. test*.ti. or test*.ab.
 - » 6. child*.ti. or child*.ab.
 - » 7. newborn*.ti. or newborn*.ab.
 - » 8. infant*.ti. or infant*.ab.
 - » 9. neonat*.ti. or neonat*.ab.
 - » 10. 6 or 7 or 8 or 9
 - » 11. 3 or 4 or 5
 - » 12. 10 and 11
 - » 13. 1 or 2 or 12
 - » 14. mucoviscidosis.tw.
 - » 15. fibrocystic.tw.

- » 16. “cystic fibrosis”.ti. or “cystic fibrosis”.ab.
- » 17. “cystic fibrosis”.ct.
- » 18. 14 or 15 or 16 or 17
- » 19. 13 and 18
- » 20. (guideline* or consens* or protocol*).ti.
- » 21. (implementation* or phatwa* or evidence*).ti.
- » 22. 20 or 21
- » 23. 19 and 22
- Revisones sistemáticas
 - » 1. ((systemat* and review*) or (systemat* and overview*) or (integrati* and review*) or (integrati* and overview*) or (quantitativ* and review*) or (quantitativ* and overview*) or (methodologic* and review*) or (methodologic* and overview*) or (manual and search*)).mp. or (collaborativ* and review*).ti. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, tc, id]
 - » 2. (collaborativ* and overview*).ti. ((cochrane and review) or “hand searched” or handsearch* or “hand
 - » 3. search” or “hand searching” or “pooled data”).tw.
 - » 4. (meta-analy* or metaanaly* or meta analy*).af.
 - » 5. meta analysis/ or “systematic review”/
 - » 6. 1 or 2 or 3 or 4 or 5
 - » 7. newborn screening/
 - » 8. “neonatal screening”.ti. or “neonatal screening”.ab.
 - » 9. “Mass screening”.ti. or “Mass screening”.ab.
 - » 10. screen*.ti. or screen.ab.

11. test*.ti. or test*.ab.
12. child*.ti. or child*.ab.
13. newborn*.ti. or newborn*.ab.
14. infant*.ti. or infant*.ab.
15. neonat*.ti. or neonat*.ab.
16. 12 or 13 or 14 or 15
17. 9 or 10 or 11
18. 16 and 17
19. 7 or 8 or 18
20. mucoviscidosis.tw.
21. fibrocystic.tw.
22. “cystic fibrosis”.ti. or “cystic fibrosis”.ab.
23. “cystic fibrosis”.ct.
24. 20 or 21 or 22 or 23
25. 19 and 24
26. (guideline* or consens* or protocol*).ti.
27. (implementation* or phatwa* or evidence*).ti.
28. 26 or 27
29. 25 and 28

Isi Web of Science

- #13 #12 AND #9
- #12 #11 OR #10
- #11 Title=(consens* OR protocol*)
- #10 Title=(practice SAME guideline*)
- #9 #8 AND #7
- #8 Topic=(implementation OR pathwa* OR evidenc*)
- #7 #6 AND #5
- #6 Topic=(“cystic fibrosis”) OR Topic=(fibrocystic) OR Topic=(mucoviscidosis)
- #5 #4 AND #1
- #4 #3 OR #2
- #3 Topic=(screen* OR test*)
- #2 Topic=(“neonatal screening” OR “neonatal screening” OR “mass screening”)
- #1 Topic=(neonat* OR child* OR infant* OR newborn*)

- Revisones sistemáticas

- #9 #8 AND #7
- #8 TS=(systematic* SAME review*) OR TI=(systematic* SAME review*) OR TS=(peer* SAME review*) OR TI=(peer* SAME review*)
- #7 #6 AND #5
- #6 Topic=(“cystic fibrosis”) OR Topic=(fibrocystic) OR Topic=(mucoviscidosis)
- #5 #4 AND #1
- #4 #3 OR #2

- #3 Topic=(screen* OR test*)
- #2 Topic=(“neonatal screening” OR “neonatal screening” OR “mass screening”)
- #1 Topic=(neonat* OR child* OR infant* OR newborn*)

Imágenes

La búsqueda se ha efectuado combinando términos simples a fin de localizar algún artículo relevante.

Buscadores

Se ha realizado una búsqueda tanto en español como en inglés, en Google, Yahoo, Pubgle, etc. combinando los siguientes términos:

- En español. Fibrosis quística, implementación, protocolo, programa, consejo genético, cribado neonatal.
- En inglés. Cystic fibrosis, implementation, protocol, program, genetic counseling, neonatal screening.

Para lograr una mayor eficacia en la búsqueda se ha filtrado por documentos en pdf y con los nombres de dominio por países, para localizar aquellos documentos gubernamentales no volcados en las bases de datos.

Anexo 4. Nivel de evidencia

Nivel de evidencia	
1++	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1-	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
2++	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o de casos y controles de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas bien realizadas con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.
Fuente: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (69).	

Anexo 5. Revisiones sistemáticas incluidas en el apartado de eficacia/efectividad y seguridad

1º Autor, año (referencia)	Organismo, título y objetivo	Estudios incluidos	Calidad de la evidencia*	Conclusiones†
Proesmans M, 2010 (3)	Federal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). Centro Federal de Conocimiento de la Salud de Bélgica. Título: <i>Is neonatale screening op mucoviscidose aangewezen in België?</i> Objetivo: evaluar la eficacia/efectividad, seguridad y costes del cribado neonatal.	2 ECA (Wisconsin Trial 1991 y UK Trial 1998) 5 estudios observacionales (Holanda, Italia, Francia, Australia y Connecticut)	1+-2++	Los resultados de los ECA señalan que el cribado neonatal de la FQ: • adelanta la edad de diagnóstico. • los niños diagnosticados y tratados inmediatamente, presentan beneficios en los parámetros de crecimiento en la infancia. • previene la deficiencia de vitamina E, por lo que es posible que evite efectos adversos sobre la función cognitiva. • no se observaron beneficios claros sobre la función pulmonar. Según los autores, esto en parte es debido a la distribución desigual de los individuos con insuficiencia pancreática y con mutaciones más graves en el grupo cribado. Además, este grupo también fue expuesto a un mayor riesgo precoz de infección por P. aeruginosa, lo que da lugar a un peor curso pulmonar (por falta de segregación de los centros en donde los se hacía el seguimiento a los niños). • este efecto adverso posiblemente puede ser prevenido con los actuales cuidados de salud, siguiendo las guías centradas en el cuidado de la FQ. Los estudios observacionales y el análisis de registros, mostraron: • algún beneficio sobre la función pulmonar en el grupo cribado, asociado a una menor carga de la enfermedad y a menos complicaciones. • aunque estos estudios presentan riesgo de tener sesgos, aportan información adicional sobre el beneficio a nivel pulmonar del cribado. • Diferentes fuentes comunicaron un ligero efecto sobre la mortalidad. Un punto importante en un programa de cribado es que el beneficio solo se puede asegurar si se realiza un seguimiento clínico exhaustivo en centros de referencia acreditados y siguiendo protocolos de calidad, basados en estándares internacionales, consensuados y protocolizados.

1º Autor, año (referencia)	Organismo, título y objetivo	Estudios incluidos	Calidad de la evidencia*	Conclusiones†
Southern K, 2009 (70)	<i>The Cochrane Collaboration</i> Título: <i>Newborn screening for cystic fibrosis</i> Objetivo: examinar si el cribado neonatal de la FQ previene o reduce el daño irreversible en órganos y mejora los resultados clínicos, calidad de vida y supervivencia de los pacientes con FQ sin efectos adversos inaceptables.	2 ECA (Wisconsin Trial 1991 y UK Trial 1998)	1+	• El cribado neonatal de la FQ beneficia el crecimiento y previene la malnutrición en los pacientes con FQ. La malnutrición podría afectar de forma adversa a la función cognitiva. • Los beneficios pulmonares son probables en la primera infancia, pero el pronóstico a largo plazo puede estar sesgado por factores confusores presentes en el grupo cribado como la exposición a contagios precoces de infecciones y el peor estado pancreático basal. • El coste del cribado neonatal de la FQ es similar a otros programas como el de PKU y menos caro que el diagnóstico por el cuadro clínico.
Haute Autorité de Santé, 2009 (8)	Haute Autorité de Santé (HAS). Máxima Autoridad en Salud de Francia. Título: <i>Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France: état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement.</i> Objetivo: justificación de un cribado sistemático y prácticas actuales a nivel mundial.	2 ECA (Wisconsin Trial 1991 y UK Trial 1998). 4 estudios observacionales (Holanda, Italia, Australia y Connecticut).	1+-2+	Concluyen que el cribado neonatal: • mejora el crecimiento y el estado nutricional de los niños con FQ. • adelanta el diagnóstico. • presenta beneficios por la pronta derivación de los niños a los centros de referencia. • no interfiere en la relación hijos-progenitores. • Aporta consejo genético y presenta a posibilidad de un diagnóstico prenatal en futuros embarazos. • identifica las "formas borderline" de la enfermedad y los individuos heterocigotos para la enfermedad. Los resultados no son concluyentes con respecto a: • la mejora de la función pulmonar y respiratoria. • la esperanza de vida. • la función cognitiva (por la compensación de la deficiencia prolongada de vitamina E), • los riesgos de colonización bacteriana precoz. • la mejora de la confianza en los servicios médicos. • la ausencia de efectos perjudiciales de los falsos positivos. • la carga hospitalaria (hospitalización y tratamiento) y la mejora de la calidad vida. • En cuanto a los falsos negativos, indican que es difícil demostrar el potencial retraso en el diagnóstico.

1º Autor, año (referencia)	Organismo, título y objetivo	Estudios incluidos	Calidad de la evidencia*	Conclusiones†
Institute of Health Economics, 2007 (71)	<i>Institute of Health Economics (IHE) de Canadá y el Alberta Heritage Foundation for Medical Research.</i> Título: <i>Screening Newborns for Cystic Fibrosis.</i> Objetivo: revisar la evidencia disponible sobre el cribado neonatal de la FQ.	2 Revisiones sistemáticas (Canadian Agency for Health Technology 2000; NHS R&D HTA program 1999); 3 Estudios observacionales	1*-2**	De los ECA incluidos en las revisiones sistemáticas, concluyen que el cribado presenta beneficios sobre el crecimiento y el estado nutricional de los recién nacidos por el tratamiento precoz, pero no está claro el beneficio sobre la función pulmonar. Las dos revisiones indican que el empleo del TIR solo está asociado con un bajo VPP. Una revisión sistemática no observó diferencias en la sensibilidad, especificidad y el VPP entre el protocolo TIR/TIR y el TIR/ADN con una tasa de prevalencia de 1/2000 a 1/4000. El resto de los estudios señalan que el protocolo TIR/ADN/TIR presenta una elevada sensibilidad, especificidad, y con una tasa baja de falsos positivos. El protocolo TIR/PAP presenta la ventaja de no necesitar realizar una prueba genética, pero su evidencia es limitada.

*Calidad de la evidencia según el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (69).

†Algunos documentos presentan varios objetivos con sus conclusiones. Se indica la información relacionada con la eficacia/efectividad y seguridad del programa de cribado neonatal de la FQ.
FEV1: forced expiratory volume in 1 second; FVC: forced vital capacity.

Anexo 6. Tabla de evidencia. Estudios observacionales (eficacia/efectividad y seguridad)

Referencia	Objetivos	Estudio	Población	Medidas de resultado	Intervención y seguimiento	Calidad de la evidencia*
Hoo, 2012 (76)	Evaluar si con el diagnóstico precoz y el inicio del tratamiento específico estandarizado no existen diferencias en la función pulmonar a los 3 meses de edad entre los niños cribados neonatalmente para la FQ comprado con niños sanos.	Diseño: estudio de casos y controles. Periodo de realización: 2009-2011	Número de participantes / grupo: FQ tras cribado neonatal: n=71 Sanos: n=54 Características participantes: Todos los niños fueron evaluados en un único hospital a los tres meses de edad cuando estaban estables y al menos tres semanas después de cualquier enfermedad de las vías respiratorias.	Medición de: -Índice de aclaramiento pulmonar (LCI) -Capacidad residual funcional (FRC). -Test de función pulmonar (FEV _{0.5})	seguimiento: 3 meses Número de pérdidas/exclusiones: No aplicable	2+
Dijk, 2011 (73)	Determinar si el diagnóstico temprano y tratamiento de la FQ en el cribado neonatal de Nueva Gales del Sur en 1981 conlleva mejores resultados clínicos y supervivencia en adultos jóvenes.	Diseño: estudio retrospectivo Periodo de realización: No indicado.	Número de participantes / grupo: Cribado neonatal: n=41 Sin cribar: n=38 Características participantes: Cohortes históricas de pacientes diagnosticados de FQ, en los tres años anteriores y en los tres años posteriores a la introducción del cribado neonatal.	Medición de la: -antropometría -colonización de las vías respiratorias. -Espirometría -Supervivencia	Intervención: Periodo de seguimiento: 18 años Número de pérdidas/exclusiones: -Grupo cribado: 19 -Grupo control: 19	2+

Referencia	Objetivos	Estudio	Población	Medidas de resultado	Intervención y seguimiento	Calidad de la evidencia*
Tluczek, 2011 (74)	Examinar las relaciones entre la salud pulmonar y la calidad de vida en pacientes con FQ del proyecto del cribado neonatal de Wisconsin.	Diseño: Estudio prospectivo de casos y controles. Periodo de realización: 2002-2006	Número de participantes / grupo: Cribado neonatal: n=45 Sin cribar: n=50 Características participantes: Niños entre 8 y 18 años con FQ procedentes del ensayo original realizado entre 1985-1994, y que habían sido aleatorizados al grupo de cribado neonatal y al grupo control (diagnosticados por métodos tradicionales).	-Salud pulmonar medida por radiografía de tórax y test de función pulmonar (FEV ₁ , FEV ₁ /FVC). -Calidad de vida medida mediante un cuestionario específico.	Intervención: cribado neonatal. Periodo de seguimiento: - Número de pérdidas/exclusiones: Grupo cribado: 25 Grupo control: 19	2+
Venkata, 2011 (75)	Evaluar y comparar pacientes con FQ de una cohorte cribada neonatalmente con una sin cribar en: -estado nutricional -niveles de vitaminas -número de hospitalizaciones -incidencia de colonización por bacterias en las vías respiratorias.	Diseño: Estudio retrospectivo de casos y controles Periodo de realización: No indicado.	Número de participantes / grupo: Cribado neonatal: n=20 Sin cribar: n=45 Características participantes: Pacientes con diagnóstico de FQ por cribado neonatal introducido en 2007 hasta 2011. Pacientes con diagnóstico de FQ desde 1970 hasta 2011. Ambos grupos con registro de salud de sus tres primeros años de vida.	-Estado nutricional -Deficit vitaminas -Colonización por bacterias -Número hospitalizaciones	Intervención: cribado neonatal. Periodo de seguimiento: 1, 2 y 3 años Número de pérdidas/exclusiones: 26	2-

Anexo 7. Tabla de resultados. Estudios observacionales (eficacia/efectividad y seguridad)

Referencia	Resultados				Conclusiones de los autores
	Variable	Cribado neonatal %	Sin cribado neonatal %	P	Observaciones
Hoo, 2012 (76)	Índice de aclaramiento pulmonar (LCI)	0,5 (IC:95%: 0,1-0,9)		P=0,02	A pesar del diagnóstico precoz de la FQ mediante el cribado neonatal y el tratamiento protocolizado en centros específicos, se observó una función pulmonar anómala, con un incremento de la ventilación no homogénea y una hiperinflación y disminución de la función de las vías respiratorias en los niños con FQ a los 3 meses de edad. Los médicos no deberían bajar la guardia pensando que los recién nacidos identificados mediante cribado neonatal tienen una buena salud pulmonar en los primeros meses de vida.
	Capacidad residual funcional (FRC)*.	0,4 (IC:95%: 0,1-0,7) (mediante el test de Múltiple lavado respiratorio) 0,9 (IC:95%: 0,4-1,3) (mediante pletismografía)		P=0,02 P<0,001	Se compararon niños con FQ y niños sanos. Tras ajustar por edad y talla, el FRC fue significativamente mayor en el grupo de FQ.
	Test de función pulmonar (FEV _{0,3})*	-0,9 (IC:95%: -1,3- -0,6)		P<0,001	Se compararon niños con FQ y niños sanos. Tras ajustar por edad y talla, el FEV _{0,5} fue significativamente menor en el grupo de FQ.
	FEF* ₂₅₋₇₅	-0,7 (IC:95%: -1,1- -0,2)		P=0,004	Se compararon niños con FQ y niños sanos. Tras ajustar por edad y talla, el FEF fue significativamente menor en el grupo de FQ.

Referencia	Resultados				Conclusiones de los autores
	Variable	Cribado neonatal %	Sin cribado neonatal %	P	Observaciones
Dijk, 2011 (73)	Infección de las vías respiratorias	92	100	P=0,24	Con esputos positivos para P aeruginosa.
		77	100	P=0,01	Con colonización crónica de P aeruginosa (tres esputos positivos sucesivos). Los niños del grupo cribado eran mayores que el no cribado en la primera adquisición de P aeruginosa, para la primera colonización crónica (P<0,01).
	FEV ₁	62,8±28,5	79,5±28,4	P=0,01	Diferencia de medias (±DS).
	FVC	100,5±27,5	84,6±27,1	P=0,02	Diferencia de medias (±DS).
	Estado nutricional	6,4±2,05 cm más altos.		P=0,003	Diferencia de medias (±DS). A favor del grupo cribado. Estos resultados no se vieron alterados cuando se ajustaron para el estado pancreático.
		6,9±2,2 kg más fuertes		P=0,005	
		IMC: 0,6±0,2		P=0,006	
	Supervivencia	23 muertes y 2 trasplantes de pulmón	12 muertes y 1 trasplante de pulmón	P=0,01	No se observaron diferencias en la supervivencia entre los 15-19 años. Pero sí a los 25 años de edad en las que se produjeron muertes y trasplantes de pulmón.

Referencia	Resultados				Conclusiones de los autores
	Variable	Cribado neonatal %	Sin cribado neonatal %	P	Observaciones
Tluczek, 2011 (74)	Salud pulmonar y cribado neonatal	-	-	p≥0,229	Sin diferencias entre los dos grupos (Z≥ 1,20) en los test de función pulmonar en el marco de dos años.
				p≤0,023	Con diferencias entre los dos grupos (Z≥2,27) en los resultados de la radiografía de tórax, con una puntuación mayor (mayor gravedad) en el grupo cribado.
					Sin diferencias al ajustar por P aeruginosa y estado pancreático de los grupos.
	Salud pulmonar y calidad de vida (HRQOL)	-	-	p≤0,007	Relación entre la puntuación de tórax y los dominios respiratorios del cuestionario (Z≤-2,71), al disminuir la salud pulmonar disminuye la calidad de vida.
				p≤0,006	Relación entre el FEV1/FVC y los dominios respiratorios y físicos del cuestionario (Z≥2,75)
	HRQOL y cribado neonatal	-	-	P=0,008	Sólo se encontraron diferencias entre ambos grupos en relación al estado social (Z=-2,66).

Referencia	Resultados				Conclusiones de los autores
	Variable	Cribado neonatal %	Sin cribado neonatal %	P	Observaciones
Venkata, 2011 (75)	Pacientes por debajo del percentil 50	33,33; 40; 25	48,88; 47,73; 45,45	-	Se observaron mejoras en el estado nutricional de los pacientes con FQ tras la introducción del cribado neonatal en Shreveport (Louisiana), con un incremento de del peso, percentil, reducción de vitaminas, en especial de vitamina A, D y E. También se observaron mejoría del estado de salud general con menos pacientes hospitalizados y reducción de la colonización por P. aeruginosa.
	Pacientes por debajo del percentil 10	5; 0; 8,33	13,33; 11,66; 6,81	-	
	Deficiencia vitaminas	A	11,11; 6,25; 0	-	
		D	11,11; 117,76; 18,18	-	
		E	11,11; 23,52; 23,52	-	
	Tasa de hospitalización	68,42	86,66	-	
*Zscores. IC: intervalo de confianza. FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FVC: capacidad vital forzada. FEV: volumen exhalado forzado. FEF25-75: flujo respiratorio forzado al 25-75% del FVC.	Colonización por MRSA	36,84	18,75	-	Durante los 3 primeros años de vida. Durante los 3 primeros años de vida.
	Colonización por P. aeruginosa	36,84	59,84	-	

Anexo 8. Publicaciones incluidas en el apartado de implementación de un programa de cribado neonatal de la FQ

1º autor, año (referencia)	Organismo	Título	Objetivo	Tipo de documento	Calidad de la evidencia*
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2012 (77)	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Newborn Screening for Cystic Fibrosis: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness.	Localizar la evidencia sobre la precisión del cribado neonatal para la FQ y su el coste-efectividad.	Revisión sistemática con búsqueda limitada.	2++
Department of Health and Human Services USA. Centers for Disease Control and Prevention, 2011 (82)	Department of Health and Human Services USA. Center for Disease Control and Prevention (CDC).	Newborn Screening Quality Assurance Program. 2010 annual summary report.	Control de calidad. Ayudar a los laboratorios de cribado a conseguir la mejor capacidad técnica y mantener la certidumbre sobre la realización del procesado al analizar un elevado número de muestras diariamente.	Informe del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU.	No aplicable con la escala empleada.
Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV), 2010 (84)	Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas de la CAPV.	Cribado neonatal en la CAPV y protocolo de cribado neonatal de la fibrosis quística 2010.	Describir el protocolo actual del cribado neonatal de la FQ en la CAPV.	Informe del consejo asesor de cribado Neonatal de enfermedades congénitas de la CAPV en el que se describe la situación actual del programa de cribado neonatal de la FQ.	No aplicable con la escala empleada.
Department of Health and Human Services USA. Centers for Disease Control and Prevention, 2010 (87).	Department of Health and Human Services USA. Centers for Disease Control and Prevention (CDC).	Newborn Screening Quality Assurance Program. Proficiency testing. Cystic Fibrosis Mutation Detection Quarterly Report.	Control de calidad. Informar cuatrimestralmente de los resultados de los laboratorios que analizan las mutaciones de la FQ dentro del programa de calidad de los programas de cribado neonatal nacional e internacional.	Informes cuatrimestrales del CDC sobre la competencia de los laboratorios en cuanto a la técnica empleada para el análisis de mutaciones, seguimiento de las mutaciones detectadas, método empleado, etc. a nivel mundial.	No aplicable con la escala empleada.

1 ^{er} autor, año (referencia)	Organismo	Título	Objetivo	Tipo de documento	Calidad de la evidencia*
Health Council of the Netherlands, 2010 (89)	Health Council of the Netherlands.	Neonatal screening for cystic fibrosis.	Asesorar sobre el cribado neonatal de la FQ en Holanda.	Informe asesor del Ministerio de Salud de Holanda realizado por un comité especialmente creado para este fin. Este comité examinó los resultados de ensayo de cribado neonatal de la FQ en 4 provincias de Holanda en 2008 y los resultados del cribado en otros países.	4
Proessmans M, 2010 (3)	Centro Federal de Conocimientos de la Salud de Bélgica (KCE: Federal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg).	Is neonatale screening op mucoviscidose aangewezen in België?	Evaluar la eficacia/efectividad, seguridad y costes del cribado neonatal. Determinar cual es la mejor estrategia para lograr los beneficios que se asocian al cribado.	Informe de evaluación. Revisión Sistemática de la literatura.	1*-2**
Sommerburg O, 2010 (88)	Division of Paediatric Pulmonology & Allergy and Cystic Fibrosis Center, Department of Paediatrics III, University of Heidelberg (Alemania).	Initial evaluation of a biochemical cystic fibrosis newborn screening by sequential analysis of immunoreactive trypsinogen and pancreatic-associated protein (IRT/PAP) as a strategy that does not involve ADN testing in a Northern European population.	Validar prospectivamente el protocolo de TIR+PAP frente al protocolo de TIR+AND (20 mutaciones) en un programa de cribado neonatal en una población en el suroeste de Alemania.	Estudio comparativo del protocolo de TIR+PAP frente al TIR+AND en la misma muestra de sangre de talón (Gutrie Card) en 73 759 recién nacidos y durante un periodo de 20 meses.	2*

1º autor, año (referencia)	Organismo	Título	Objetivo	Tipo de documento	Calidad de la evidencia *
Castellani C, 2009 (79)	-European Cystic Fibrosis Society. -European Coordination Action for Research in Cystic Fibrosis. -International Society for Neonatal Screening -EuroGentest Network Excellence. -European Molecular Genetics Quality Network.	<i>European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening.</i>	Elaborar una guía europea para la mejor práctica del cribado neonatal de la FQ en la que se aborden numerosos aspectos como la justificación de realizar un cribado neonatal de la FQ, cuestiones técnicas, criterios diagnósticos e información a los padres.	Documento de consenso de 31 expertos en el tema para elaborar una guía europea de la mejor práctica para el cribado neonatal de la FQ.	4
Dequeker E, 2009 (22)	-EuroGentest Network Excellence. -CF Network.	<i>Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders – update European recommendations.</i>	Implicar a expertos en genética molecular involucrados en el análisis genético de CFTR para realizar recomendaciones sobre el análisis y sobre como informar de los análisis genéticos.	Documento de consenso de 15 expertos en diagnóstico molecular de 11 países europeos.	4
Green A, 2009 (80)	UK Newborn Screening Programme Centre, NHS screening program.	<i>A laboratory guide to newborn screening in the UK for cystic fibrosis.</i>	Definir un marco para los pasos pre-analíticos, analíticos y post-analíticos del proceso de cribado neonatal para que asegure un método consistente y logre una elevada calidad del proceso.	Protocolo para laboratorios que ofrecen un servicio de cribado de la prueba de talón para la FQ en el Reino Unido.	4

1º autor, año (referencia)	Organismo	Título	Objetivo	Tipo de documento	Calidad de la evidencia*
Haute Autorité de Santé, 2009 (8)	Haute Autorité de Santé (HAS), Francia.	<i>Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France: état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement.</i>	Abordar: -la clínica y la epidemiología de la mucoviscidosis. -la justificación de un cribado sistemático y las prácticas actuales a nivel mundial. -la puesta en marcha del cribado en Francia. -El funcionamiento del programa de cribado Francés y su registro después de cinco años. -Las dificultades encontradas y las perspectivas de evolución del programa actual.	Informe de evaluación. Revisión sistemática de la literatura.	1*-2**
Castellani C, 2008	European Cystic Fibrosis Society. -European Society of Human genetics. -EuroGentest Network Excellence. -European Molecular Genetics Quality Network.	<i>Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice.</i>	Abordar temas como las normas o estándares técnicos del análisis de CFTR, distribución de las mutaciones, alelos complejos, el empleo de técnicas genéticas para el diagnóstico de la FQ, correlación entre genotipo y fenotipo, y la forma apropiada de comunicar los resultados de un test genético.	Documento de consenso de 23 expertos en genética molecular de Europa y Norte América para elaborar una guía sobre el empleo e interpretación del análisis de las mutaciones de la FQ.	4
Comeau AM, 2007 (78)	Cystic Fibrosis Foundation (EE. UU.).	<i>Guidelines for the implementation of cystic fibrosis newborn screening programs: cystic fibrosis foundation workshop report.</i>	Desarrollar un algoritmo de basado en los programas existentes, incluyendo: la recogida de la muestra, la demografía regional, el espectro de la enfermedad a ser detectada y la tasa de fallos aceptable en el cribado.	Documento de consenso elaborado por un grupo de trabajo de expertos para realizar una guía de implementación de un programa de cribado neonatal de la FQ.	4

1º autor, año (referencia)	Organismo	Título	Objetivo	Tipo de documento	Calidad de la evidencia*
<i>Institute of health economics (IHE), 2007 (71)</i>	<i>Institute of health economics (IHE)</i>	<i>IHE Report Screening Newborns for Cystic fibrosis.</i>	Revisar la evidencia disponible sobre el cribado neonatal de la FQ.	Revisión sistemática de la literatura.	2++
Green A, 2007	Grupo multidisciplinar (Specialist Advisory Group for Paediatric Investigation of National External Quality Assessment Service).	<i>Guidelines for the performance of the sweat test for the diagnostic of cystic fibrosis.</i>	Elaborar una guía para la realización del diagnóstico de la FQ mediante el test del sudor.	Guía basada en la evidencia. Calidad según la herramienta AGREE (119). Dominio y puntuación: -Alcance y objetivo: 55% -Participación implicados: 33% -Rigor en la elaboración: 57% -Claridad y presentación: 67% -Aplicabilidad: 55% -Independencia editorial: 0%	No aplicable con la escala empleada.
Southern KW, 2007 (104)	<i>European Cystic Fibrosis Society Neonatal Screening Working Group</i>	<i>A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe.</i>	Examinar la práctica actual de los programas de cribado neonatal de la FQ en Europa.	Questionario enviado a 26 programas regionales y nacionales en Europa.	No aplicable con la escala empleada.
Casals T, 2006 (108)	Fundación Sira Carrasco	Programas de cribado neonatal. Encuentros 2006.	Conocer la situación de los programas de cribado neonatal de la FQ en España.	Comunicación a congreso.	No aplicable con la escala empleada.
Pámpols T, 2006 (81)	-Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. -Comité científico. -Comisión de Errores Metabólicos Congénitos.	Protocolo para la retención, almacenamiento y usos posteriores de las muestras residuales de sangre seca recogida sobre papel absorbente de los programas de cribado neonatal.	Establecer un protocolo para el almacenamiento y usos futuros de las muestras residuales desde una perspectiva profesional.	Protocolo realizado por el Comité científico de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, comité científico. Comisión de errores metabólicos congénitos. Revisado por el IIEF.	4

1º autor, año (referencia)	Organismo	Título	Objetivo	Tipo de documento	Calidad de la evidencia *
National Screening Committee, 2005 (120)	UK Newborn Screening Programme Centre. NHS screening program.	Child Health Sub-group Report on Cystic Fibrosis.	Determinar si la FQ cumple los principios de cribado para ser incluida dentro de un programa de cribado.	Documento de consenso.	4
Paz Valiñas L, 2004 (10)	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t).	Cribado neonatal de la FQ.	Evaluar la eficacia/efectividad del cribado neonatal de la FQ en la reducción de la mortalidad y/o morbilidad por dicha enfermedad.	Informe de evaluación. Revisión sistemática de la literatura.	1º-2º
*Calidad de la evidencia según el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (69).					

Anexo 9. Directrices del programa del Reino Unido para muestras tomadas con retraso (80) (ver protocolo del Reino Unido, anexo 10)

- **Retraso en la primera muestra.**

- » Para muestras previas al día 21 de edad, se emplearían los puntos de corte 0 y 1 del protocolo rutinario.
- » Para muestras tomadas cuando el recién nacido tiene entre 3-8 semanas, se recomienda aplicar un punto de corte de TIR inferior al inicial (que puede ser el punto de corte empleado para la determinación analítica del segundo TIR en los protocolos que toman una segunda muestra de sangre, punto de corte 2).
- » En las muestras tomadas con posterioridad a las 8 semanas de vida no se debería analizar el TIR. Los laboratorios deberían tener estrategias que identifiquen estas muestras no tomadas a tiempo. En caso de se analice de forma inadvertida los resultados se interpretarán de forma diferente:
 - » Si el los valores del TIR son $<$ del punto de corte 2 se considerará como cribado negativo y debería clasificarse como: FQ-no cribado (recién nacido mayor de 8 semanas de vida).
 - » Si el los valores del TIR son $>$ al punto de corte 2, el niño debe ser derivado a una unidad de referencia y simultáneamente enviar la muestra de sangre para el análisis genético. Los motivos de la derivación deben ser comunicados a los padres y el informe de cribado debería clasificarse como: sospecha de FQ.

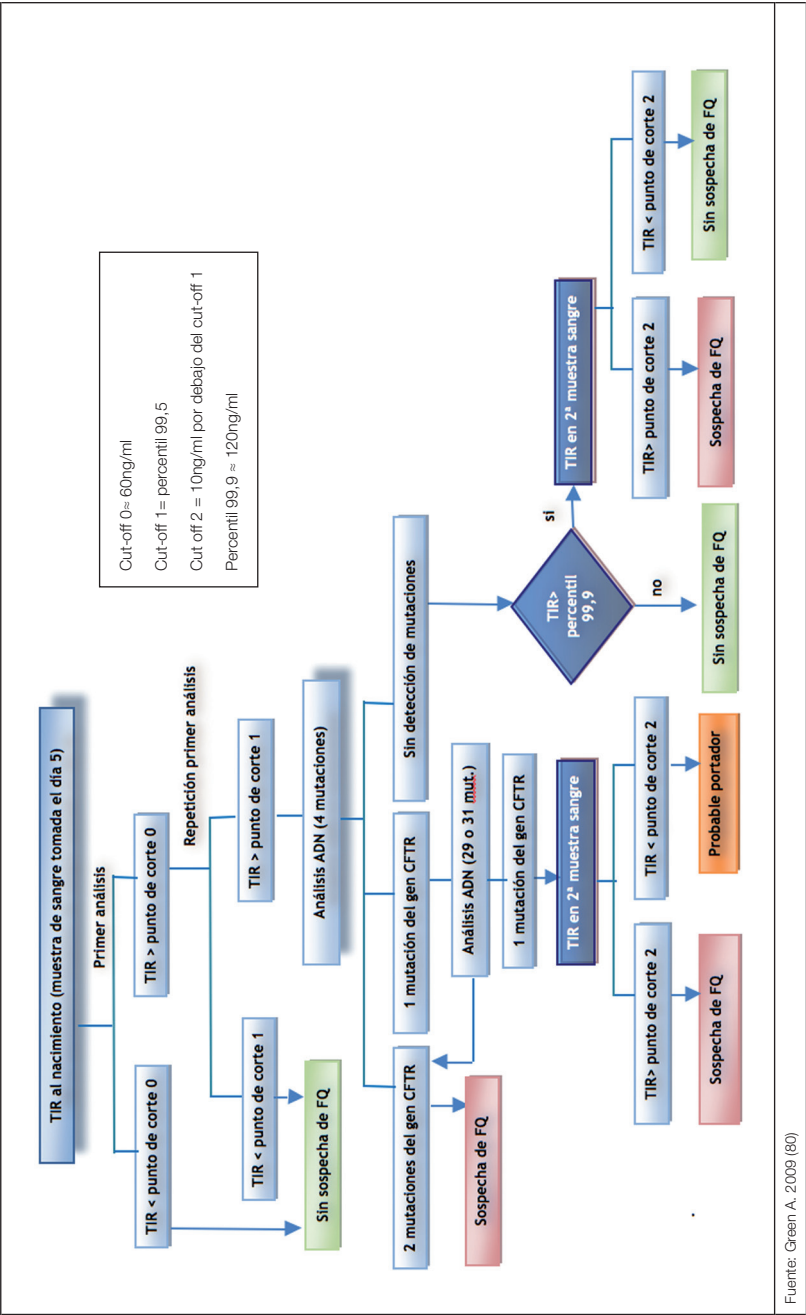
- **Retraso o ausencia de la segunda muestra.**

- » Para las segundas muestras tomadas hasta las 8 semanas de vida, se aplica el punto de corte del protocolo estándar.
- » Si el retraso en la segunda muestra supera las 8 semanas de vida, es demasiado mayor para el protocolo de cribado y no debería analizarse el TIR. El informe de cribado debería clasificarse como: FQ-cribado incompleto (2ª muestra tomada en recién

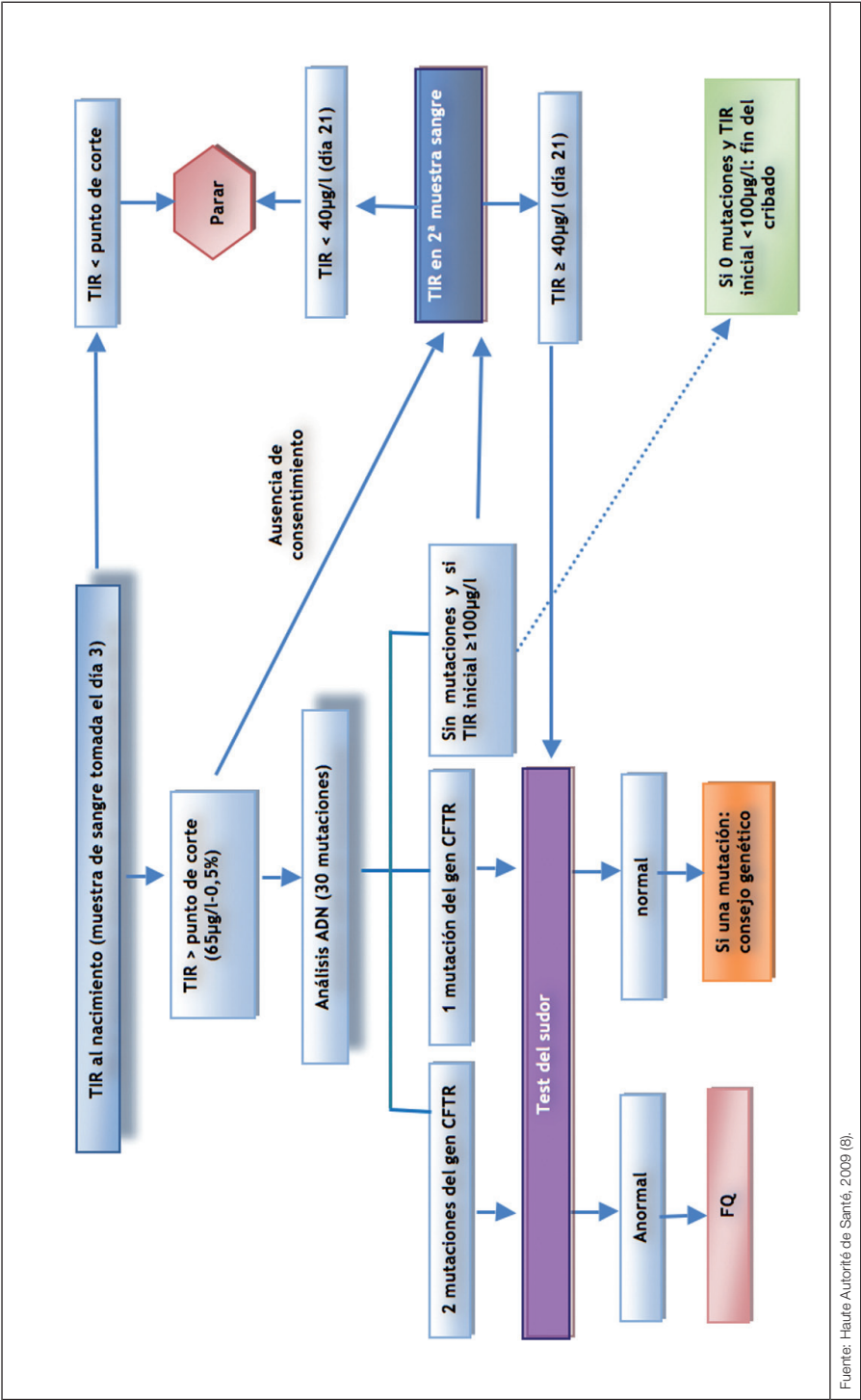
nacido > de 8 semanas). Estos niños deberían ser derivados a la unidad de referencia para su seguimiento e informar a los padres del motivo de derivación. Si la segunda muestra tomada después de la 8ª semana de vida se analiza inadvertidamente, el niño debe ser derivado a la unidad de referencia independientemente de los resultados del TIR.

Anexo 10. Protocolos de cribado

- Reino Unido



• Francia



Anexo 11. Datos estadísticos de los diferentes ensayos comerciales disponibles y de diferentes lotes para la determinación analítica del TIR

La siguiente tabla muestra los resultados de diferentes métodos analíticos del TIR, de diferentes lotes y a concentraciones crecientes de sangre (datos junio 2012). Los datos se muestran por lotes, por número de medidas (N), y con las desviaciones estándar (SD) del propio laboratorio como la desviación estándar total. La regresión lineal ponderada se analizó para comparar el método frente al aumento de concentración de sangre. La intercepción con el eje de la Y aporta una medida de los niveles de concentración endógenos para el analito. Idealmente la pendiente debería ser 1,0 o lo más cerca de este valor.

Tripsinógeno inmunorreactivo (TIR ng/ml en sangre completa).

Método	N	Media	DS Laboratorio	DS total	Y-intercepción	Pendiente
Lote 291 (analizado 15,2 ng/ml. Sangre completa)						
MP Biomedicals ELISA	40	21,1	2,4	7,9	16,8	0,4
Delfia	185	12,9	1,7	2,8	-2,0	1,0
AutoDelfia	622	12,7	1,3	1,9	-1,4	1,0
Bio-Rad Quantase	69	13,6	2,1	4,9	0,9	0,7
Bioclone ELISA	30	10,3	1,9	4,1	3,4	0,5
PerkinElmer GSP Neonatal	87	13,7	1,1	1,3	-2,9	1,0
Lote 292 (analizado 45,2 ng/ml. Sangre completa)						
MP Biomedicals ELISA	20	37,1	6,3	19,3	16,8	0,4
Delfia	189	42,2	4,5	6,0	-2,0	1,0
AutoDelfia	633	42,1	3,7	4,7	-1,4	1,0
Bio-Rad Quantase	70	29,2	5,1	8,6	0,9	0,7
Bioclone ELISA	30	24,6	2,2	13,3	3,4	0,5
PerkinElmer GSP Neonatal	90	42,7	2,7	2,8	-2,9	1,0
Lote 293 (analizado 85,1 ng/ml. Sangre completa)						
MP Biomedicals ELISA	20	54,1	6,2	27,7	16,8	0,4
Delfia	185	78,8	9,2	10,8	-2,0	1,0
AutoDelfia	624	79,5	6,0	7,6	-1,4	1,0
Bio-Rad Quantase	67	53,1	7,0	11,0	0,9	0,7
Bioclone ELISA	30	40,8	5,9	26,6	3,4	0,5
PerkinElmer GSP Neonatal	88	81,9	4,8	5,7	-2,9	1,0
Lote 294 (analizado 139,9 ng/ml. Sangre completa)						
MP Biomedicals ELISA	20	73,6	7,8	40,0	16,8	0,4
Delfia	187	133,8	13,2	16,1	-2,0	1,0
AutoDelfia	631	131,6	9,5	11,3	-1,4	1,0
Bio-Rad Quantase	68	95,4	19,8	25,2	0,9	0,7
Bioclone ELISA	30	67,4	8,6	31,6	3,4	0,5
PerkinElmer GSP Neonatal	90	140,7	9,9	10,7	-2,9	1,0
SD: desviación estándar. *Estimada por análisis de regresión lineal de la media de las concentraciones vs las concentraciones enriquecidas y extrapolando la regresión al eje de la Y. Fuente: Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) 2012 (82).						

Anexo 12. Resultados de la determinación del TIR de diferentes laboratorios

Resumen valores del punto de corte del TIR (ng/ml)		
	Laboratorios	
	EE. UU.	Resto de países
Nº laboratorios	48	85
Media	76,6	66,5
Mediana	62,0	65,0
Moda	62,0	70,0
Mínimo/Máximo	48,8-170	22-150
Resumen de los errores		
Muestras positivas analizadas (N)	367	549
Falsos negativos (%)	2,5	2,6
Muestras negativas analizadas (N)	413	626
Falsos positivos (%)	0,0	0,3
Fuente: Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) 2011 (79).		

Anexo 13. Plazos de tiempo establecidos por el protocolo del programa del cribado neonatal de la FQ del Reino Unido (80)

- La toma de muestra de sangre en el talón se realiza en el 5-8 día de vida del recién nacido.
- El resultado de la determinación del TIR (incluidos los duplicados) debe estar disponible en un plazo no superior de cuatro días laborales desde la llegada de la muestra adecuada.
- En la segunda etapa de la prueba de cribado, el resultado definitivo del análisis de las mutaciones del gen CFTR debería estar disponible al cuarto día laborable desde que se recibe la muestra desde el laboratorio de cribado.
- Los recién nacidos con un resultado de sospecha de FQ deberían derivarse para realizar la prueba de diagnóstico en las 24 horas siguientes de conocer su estado.
- Aquellos recién nacidos en los que el cribado es incompleto deberían ser derivados a la unidad de referencia en las 24 horas tras detectarse su situación.
- El protocolo de la prueba de cribado debe completarse de manera que los recién nacidos con dos mutaciones puedan tener su primera cita clínica sobre el día 28 de vida y los que necesitaron una segunda determinación de TIR sobre el día 35.
- El test diagnóstico de la prueba de sudor debería realizarse entre las 2-4 semanas de edad del bebé.

Anexo 14. Características y resultados de diferentes programa de cribado neonatal

País		Cribado neonatal	Resultados
Alemania	Dresden	Desde enero de 2008: TIR+PAP	15 000 recién nacidos .cribados/año.
	Heidelberg	Estudio piloto en marcha en 2008	40 000 recién nacidos. cribados/año.
Australia y Nueva Zelanda		Organizado de forma progresiva a partir de 1989.	-
Austria		Evaluación de ADN desde 2003.	80 000 recién nacidos. Incidencia: 1/3500. Diagnóstico a las 5-6 semanas.
Bélgica	Anvers	Organizado desde 1988 en la Provincia de Anvers (primero TIR-TIR y en 1990: TIR-ADN). En 2003 se extiende a Gand.	1988-1997: 186 046 recién nacidos 48 casos de FQ Incidencia: 1/3900 189 falsos positivos 7 falsos negativos
Brasil	Paraná	Desde 2001	456 982 recién nacidos 4028 con TIR elevado (0,88%). 63 Test del sudor >50mmol/l
España	Castilla y León	Cribado organizado	18 000 recién nacidos/año Incidencia: 1/4000 Diagnóstico a las 3-12 semanas.
	Cataluña	Estudio piloto	62 500 recién nacidos/año Incidencia: 1/5700 Diagnóstico a las 3-12 semanas.
	Galicia	Estudio piloto	21 000 recién nacidos año Incidencia: 1/10 500 Diagnóstico a las 4-5 semanas.
Estados Unidos	Carolina del Sur	Generalizado en 2002	-
	Colorado	Estudio piloto en 1982, generalizado en 1985.	En 2002: 65 000 recién nacidos y cribados. 82 test del sudor 18 casos de FQ:

País		Cribado neonatal	Resultados
Estados Unidos	Connecticut	En ciertos hospitales en 1993 (TIR-TIR) después TIR+ADN en 1995.	En 2002: sobre 48 000 recién nacidos. 29 225 cribados* 48 test del sudor. 9 casos de FQ.
	Massachusetts	Generalizado en 1999	En 2002: 82 150 recién nacidos y cribados. De promedio a 4 años: 81 900 cribados. 294 test del sudor 25 casos de FQ.
	Mississippi	Generalizado en 2003	-
	Montana	En ciertos hospitales en 1992	En 2002: 11 016 recién nacidos y 6160 cribados. 1 test del sudor 1 caso de FQ.
	Nueva Jersey	Generalizado en 2001	En 2002: 111 000 recién nacidos y cribados. 180 test del sudor. 20 casos de FQ.
	Nueva York	Organizado desde 2002	En 2002 (año de puesta en marcha): 252 470 recién nacidos y 66 761 cribados 312 test del sudor 8 casos de FQ. En 2002-2005, 619 105 recién nacidos cribados, 3797 positivos, 690 pérdida de seguimiento y 2 falsos positivos. 128 casos de FQ.
	Oklahoma	Generalizado en 2004	-
	Pensilvania	En ciertos hospitales en 1995	En 2002: 144 880 recién nacidos. 10 meses en 2003: 122 830 cribados 25 test del sudor. 25 casos de FQ.
	Wisconsin	Estudio pilota y ECA en 1985 (TIR+TIR) después introducción del análisis genético en 1991 (F598del). Generalización en 1994 (TIR+AND F508del), después múltiples mutaciones a partir de 2002.	En 2002: 67 475 recién nacidos y 67 475 cribados. 166 test del sudor. 18 casos de FQ. 2002-2003: 90 142 recién nacidos cribados, 3740 análisis genético. 21 casos de FQ. 1 falso negativo.

País		Cribado neonatal	Resultados
Estados Unidos	Wyoming	Generalizado en 1988	En 2002:6545 recién nacidos y 5558 cribados. 4 test del sudor. 1 caso de FQ.
Francia		Cribado organizado.	809 000 recién nacidos cribados/año.
Italia	Liguria	Cribado organizado	11 000 recién nacidos/año. Incidencia: 1/4400. Diagnóstico: 8-9 semanas.
	Emilia Romagna	Cribado organizado	33 000 recién nacidos/año. Incidencia: 1/4700. Diagnóstico: 8-9 semanas.
	Lombardía	Cribado organizado	92 000 recién nacidos/año. Incidencia: 1/4600. Diagnóstico: 3-5 semanas.
	Toscana	Cribado organizado	30 000 recién nacidos/año. Incidencia: 1/3500. Diagnóstico: 6 semanas.
	Lacio	Cribado organizado	1) 28 5000 recién nacidos/año. Incidencia: 1/3150. 2) 37 000 cribados/año.
	Umbria	Cribado organizado	33 000 recién nacidos año.
	Sicilia	Cribado organizado	20 000 recién nacidos/año. Incidencia: 1/2500. Diagnóstico: 6 semanas.
	Venecia Trentino Alto Adigio.	Cribado organizado	52 000 recién nacidos/año. Incidencia: 1/4150. Diagnóstico: 3-6 semanas.
	Calabria	Estudio piloto	16 000 recién nacidos/año. Diagnóstico: 6-9 semanas.
	Cerdeña	Estudio Piloto	14 000 recién nacidos/año. Diagnóstico: 17 semanas

País		Cribado neonatal	Resultados
Italia	Las Marcas	Estudio piloto	13 000 recién nacidos/año. Incidencia: 1/5200. Diagnóstico: 8-9 semanas.
	Piamonte	Estudio piloto	37 000 recién nacidos/año. Incidencia: 1/2650. Diagnóstico: 6 semanas.
Holanda		Cribado organizado. Protocolo nacional en 2011	
Polonia		1) Estudio piloto (1999-2003) 2) Estudio piloto (2006-2007) 4 regiones.	1) 90 000 recién nacidos/años. Incidencia: 1/5000. Diagnóstico: 4-6 semanas. 2) 96 043 recién nacidos cribados. Incidencia: 1/6003. 16 casos de FQ.
Republica Checa		Estudio piloto en marcha en el 2005 Programa organizado. Protocolo nacional en 2009	45 500 recién nacidos/año. Incidencia: 1/91000. Diagnóstico: 4-6 semanas.
Reino Unido	Inglaterra	Cribado organizado. Protocolo nacional en 2007.	De 10 000, 50 TIR positivo, 3 con 2 mutaciones, 6 con una mutación y 41 sin mutaciones. Incidencia: 1/3333.
	País de Gales	Programa organizado	32 500 recién nacidos/año. Incidencia: 1/2700. Diagnóstico: 4 semanas.
	Irlanda del Norte	Cribado organizado tras experiencia piloto	23 000 recién nacidos/año. Incidencia: 1/2850. Diagnóstico: 4-6 semanas.
	Escocia	Cribado organizado	54 000 recién nacidos/año. Incidencia: 1/2700. Diagnóstico: a partir de 3 semanas.
Rusia		-	1 300 000 recién nacidos cribados/año.

Fuente: elaboración propia a partir de diferentes fuentes (3, 79, 89, 104).

