

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Grado de Medicina

Curso académico 2016-2017



**VALIDEZ Y EFECTIVIDAD DEL
PROGRAMA DE CRIBADO
NEONATAL DE LA FIBROSIS
QUÍSTICA EN CASTILLA Y
LEÓN. PERIODO 1999-2014**

**AUTORA: CRISTINA SAL REDONDO
TUTOR: JOSÉ MANUEL MARUGÁN DE MIGUELSANZ**

ÍNDICE

1.- Resumen/abstract		1	
2.- Introducción	2.1.- Biología molecular. Genética	2.1.1- Gen CFTR	4
		2.2.2- Mutaciones	4
		2.2.3- Genotipo-Fenotipo	5
	2.2.- Cribado	2.2.1- Técnicas de cribado	7
		2.2.2.- Situación actual del cribado neonatal	7
		2.2.3.- Relación coste-efectividad	7
3.- Objetivos		8	
4.- Metodología	4.1.- Sujetos		8
	4.2.- Diseño		9
	4.3.- Métodos	4.3.1.- Estrategia de cribado de FQ en la CCAA de CyL	9
		4.3.2.- Estrategias de búsqueda	10
		4.3.3.- Análisis y tratamiento de los datos	10
5.- Resultados y discusión	5.1.- Análisis de las técnicas de cribado en las distintas CCAA		11
	5.2.- Validez del cribado neonatal de FQ en CyL		11
	5.3.- Efectividad y costes		14
6.- Conclusiones		15	
7.- Recomendaciones		16	
8.- Agradecimientos		16	
9.- Bibliografía		17	

Tablas	Tabla 1: Cálculo de la validez de una prueba	11
	Tabla 2: Comparación de datos de incidencia en tres periodos distintos en CyL	12
	Tabla 3: Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN de los diferentes protocolos de cribado	13
	Tabla 4: Validez del programa de cribado de FQ para CyL (datos 2004,2014)	13
	Tabla 5: Coste promedio por muestra analizada y por caso detectado.	15
Figuras	Figura 1: Localización cromosómica del gen de la FQ en el cromosoma 7	4
	Figura 2: Esquema etiopatogenia FQ	5
	Figura 3: Algoritmo de cribado neonatal de FQ en CyL	9

1.- RESUMEN/ ABSTRACT

Introducción. La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética potencialmente letal más frecuente. Su diagnóstico y tratamiento precoz mejora el pronóstico y la supervivencia. El cribado neonatal se realiza en Castilla y León desde el año 1999.

Objetivos. Análisis del rendimiento del cribado neonatal de FQ en nuestra comunidad autónoma, así como comparación con otros modelos seguidos en distintas comunidades autónomas, y descripción de la tasa de incidencia de FQ.

Diseño. Estudio observacional descriptivo y retrospectivo.

Métodos. Se analizan los registros disponibles del programa de despistaje neonatal de FQ desde su puesta en marcha en marzo de 1999, hasta diciembre de 2014 (15 años), en relación al número de muestras (recién nacidos), resultados y tasa de incidencia de FQ en nuestro medio. El protocolo realizado incluye tripsina inmunorreactiva en sangre del talón, y ante un positivo, estudio de mutaciones genéticas. Se discuten y analizan los distintos protocolos de despistaje neonatal existentes, y su rentabilidad.

Resultados. En ese periodo han sido estudiadas 300.446 muestras, resultando una tasa de incidencia de 1/4807 en 2004, y de 1/4768 en 2014, tras cambio del punto de corte de la prueba. La estrategia TIR/DNA presenta altos valores de sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo.

Conclusiones. La tasa de incidencia es concordante con las del resto del país. Los resultados obtenidos en Castilla y León confirman que el protocolo, TIR+DNA, es una estrategia efectiva para el cribado neonatal de fibrosis quística.

PALABRAS CLAVE. Fibrosis quística. Cribado neonatal.

Background. Cystic Fibrosis (CF) is the most common potentially lethal genetic disease. Its diagnosis and early treatment improves prognosis and survival. Newborn screening has been carried out in Castilla y León since 1999.

Aims. Analyze the performance of newborn screening for cystic fibrosis used in our community, as well as compare it with other protocols followed in different communities, and to describe the incidence rate of CF.

Design. Observational descriptive retrospective study.

Methods. We analyze the available records of the newborn CF screening program from its start in 1999 until 2014 (15 years), regarding the number of samples (neonates), results and incidence rate of CF in our environment. The protocol included immunoreactive trypsin in heel blood. If the result was positive a genetic mutation study should be done. We discuss and analyze the different newborn screening protocols and their cost-effectiveness.

Results. 300.446 samples have been studied, resulting in an incidence rate of 1/4807 in 2004, and 1/4768 in 2014, after the change of the cut-off point of the test. TIR / DNA strategy presents high sensitivity, specificity and negative predictive value.

Conclusions. The incidence rate is in agreement with those in the rest of the country. The results obtained in CyL confirm that the protocol, TIR+DNA, is an effective strategy of newborn screening for cystic fibrosis.

Key words. Cystic fibrosis, Newborn screening.

2.- INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética autosómica recesiva, crónica y potencialmente letal, que afecta aproximadamente a 1 de cada 4.500 nacidos vivos entre los caucásicos. La frecuencia de portadores es de 1/25.

El gen responsable de la enfermedad es el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). La proteína CFTR funciona como un canal de cloro y se encuentra en la membrana de las células epiteliales, regulando el flujo de electrolitos y agua. La disfunción de la proteína de CFTR condiciona un incremento de la concentración de sal en el sudor y deshidrata y espesa las secreciones. De todas las mutaciones descritas, la $\Delta F508$ (52,7% de los casos) es la predominante en nuestro medio ¹.

Se trata de una enfermedad de las células epiteliales exocrinas. Los enfermos producen moco espeso y viscoso que obstruye los conductos del órgano donde se localiza. Aunque la enfermedad afecta a la mayoría de los órganos, el páncreas y los pulmones son los más dañados, siendo la insuficiencia pancreática y la enfermedad pulmonar las que determinan la gravedad del proceso, así como su pronóstico y mortalidad. Existen formas de afectación multiorgánica y otras en las que solo se ve implicado un único órgano, como la infertilidad masculina o la sinusitis crónica en los adultos ².

El diagnóstico de la FQ históricamente se llevaba a cabo con la presencia de síntomas y niveles elevados de cloro en el test del sudor. Con el tiempo el diagnóstico de la FQ se ha ido solidificando gracias al análisis molecular con el cual es posible identificar tanto los casos sintomáticos como los asintomáticos.

2.1.- Biología molecular. Genética

El gen de la FQ fue descubierto en 1989. Este gen ha sido el primer gen humano aislado sin conocer la proteína para la que codificaba, ni disponer de claves citogenéticas que permitiesen un avance rápido en su identificación. La metodología utilizada para llegar a la identificación del gen se basó en estudios de ligamiento genético en familiar con más de un hijo afecto y en la aplicación de técnicas de clonaje y secuenciación del ADN ³.

2.1.1- Gen CFTR

El gen CFTR está localizado en el brazo largo del cromosoma 7, región 3, banda 1.3 (7q31.3). Codifica para la síntesis de una proteína de 1480 aminoácidos, conocida como CFTR (regulador de la conductancia transmembrana de la FQ). Este gen requiere para su correcto funcionamiento ATP ⁴.

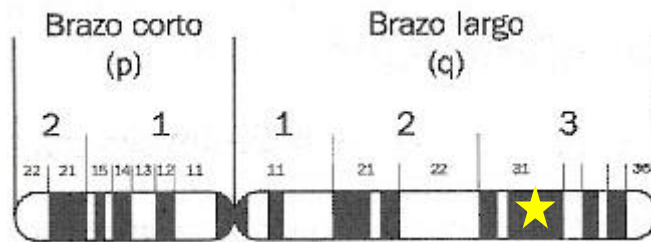


Figura 1: Localización cromosómica del gen de la FQ en el cromosoma 7 ³

La proteína CFTR actúa como canal principal del cloro de la membrana e influye también a nivel de otros canales. Se localiza normalmente en la membrana apical del epitelio secretor de las glándulas mucosas de vías aéreas, digestivas y reproductoras, y en las serosas del sudor y de la saliva.

La enfermedad aparece cuando los dos genes de FQ presentan mutaciones que hacen que no haya proteína o que tenga alterada su funcionalidad.

2.1.2- Mutaciones

Existen cerca de 1900 mutaciones registradas en la correspondiente base de datos. De las descritas, 1.550 son causantes de enfermedad, 269 (14,3%) son polimorfismos, pero aún se desconocen las consecuencias funcionales de 57 (3%). Las mutaciones se distribuyen a lo largo de todo el gen de CFTR. La mayoría de las que causan enfermedad son mutaciones puntuales mínimas en las que sólo se ve afectado un nucleótido.

Se han establecido seis clases de mutaciones dependiendo del mecanismo a través del cual afectan a la producción de proteína CFTR o a su funcionalidad:

- Clase I. Mutaciones que producen un bloqueo en la síntesis de proteína.
- Clase II. Bloqueo en el procesamiento.
- Clase III. Bloqueo en la regulación.

- Clase IV. Conductancia alterada.
- Clase V. Síntesis reducida.
- Clase VI. Alteración de la estabilidad de la proteína madura.

Dependiendo de la clase de mutaciones que se combinen en ambos cromosomas de un paciente, puede resultar un fenotipo con los síntomas de una FQ clásica (multisintomática) o de una FQ más leve o incluso monosintomática ⁵.

2.1.3- Genotipo-fenotipo

El fenotipo clínico en los pacientes afectados de FQ resulta de la interacción compleja entre el genotipo CFTR, la influencia de genes modificadores, la relación entre el canal de cloro de CFTR y otros canales iónicos y la expresión de CFTR en diferentes tejidos, además de la exposición a diferentes agentes ambientales (figura 2).

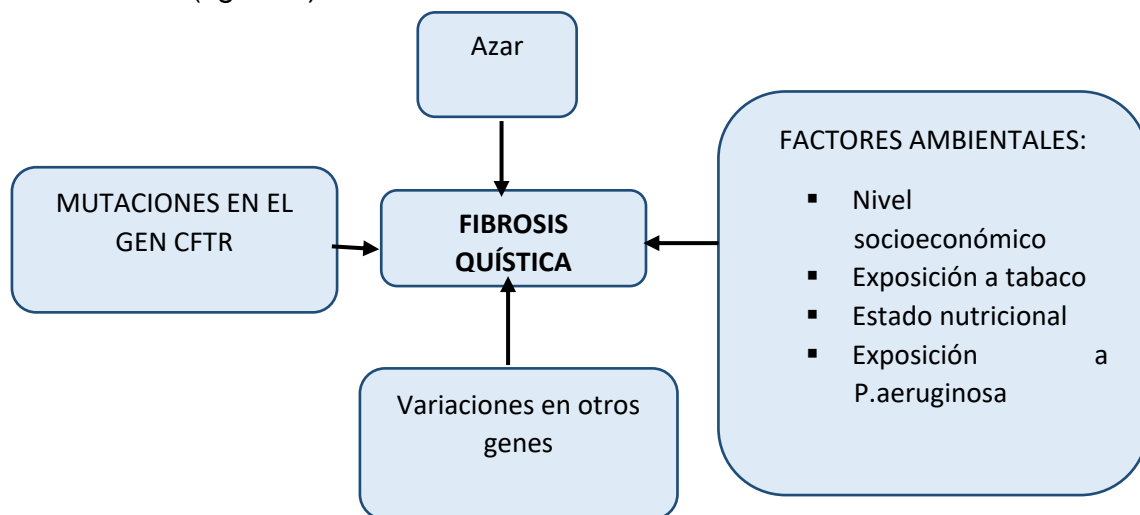


Figura 2: Etiopatogenia FQ ⁶

Algunas manifestaciones de la enfermedad, como la función pancreática exocrina y, en algunos casos, la concentración de iones cloruro en sudor, están estrechamente relacionadas con las mutaciones causantes de FQ. Por el contrario, otras manifestaciones de la enfermedad presentan una elevada variabilidad fenotípica entre pacientes con idénticas mutaciones en CFTR.

La identificación de variantes genéticas que influyen en la variabilidad clínica es clave para proporcionar tratamiento individualizado a los individuos con FQ ⁷.

2.2- Cribado

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 ⁸.

Los criterios para que se indique el cribado de una enfermedad incluyen fundamentalmente cinco aspectos: que la enfermedad tenga una incidencia importante, que el método de cribado sea simple y práctico, que tenga un alto grado de sensibilidad y especificidad, que exista una adecuada relación coste-beneficio y que el tratamiento precoz sea beneficioso en el curso de la enfermedad.⁹

La FQ cumple estos requisitos y el cribado neonatal en esta enfermedad se justifica, fundamentalmente, para conocer la incidencia real de la enfermedad en las distintas poblaciones, para un asesoramiento genético precoz con la posibilidad de realizar diagnóstico prenatal o preimplantacional en futuros embarazos y para iniciar un tratamiento precoz destinado fundamentalmente a prevenir o minimizar el daño pulmonar y con la perspectiva de realizar una intervención inmediata.

Sin embargo, el cribado neonatal para la FQ ha sido motivo de controversia durante muchos años, discutiéndose los posibles beneficios que el diagnóstico precoz de la enfermedad significaría para el paciente ¹⁰. A lo largo de los últimos años han aparecido múltiples trabajos demostrando que el diagnóstico precoz de la FQ seguido del tratamiento adecuado mejora la nutrición y el crecimiento, disminuye la intensidad del tratamiento e incluso tiene un efecto positivo en la supervivencia. Estos beneficios nutricionales, funcionales y probablemente neurocognitivos se mantienen durante los primeros años y se prolongan generalmente a largo plazo ^{11,12}.

Es decir, parece demostrado que los programas de cribado de la FQ mejoran la calidad de vida y el pronóstico a largo plazo de la enfermedad ¹³, además, en su mayoría, son coste eficientes ¹⁴.

2.2.1. Técnicas cribado

Existen múltiples protocolos en los programas de cribado ¹⁵⁻¹⁸. Universalmente se admite que los protocolos de cribado han de ser elaborados por equipos multidisciplinares de profesionales implicados en estos programas. Entre las técnicas empleadas se incluyen ².

- Tripsina inmunorreactiva (TIR).
- Estudio molecular.
- Proteína asociada a pancreatitis (PAP).

Todos los programas coinciden en que en la primera etapa de la prueba de cribado se haga una determinación analítica del TIR en la sangre de talón del recién nacido a los 2-5 días de vida. En función de los resultados obtenidos las siguientes actuaciones pueden ser variadas, con uno o varios pasos, haciendo una segunda determinación analítica del TIR en una segunda muestra de sangre tomada a los 14-28 días de vida o bien analizando el ADN en la muestra de sangre inicial para estudiar el panel de mutaciones del gen CFTR, o incluso determinando los valores de la PAP. Más recientemente existen protocolos en los que se realizan varias combinaciones de los anteriores ¹⁹.

2.2.2. Situación actual del cribado neonatal

En España el cribado neonatal se lleva a cabo en prácticamente todas las Comunidades Autónomas (CCAA). Como consecuencia de la implantación del cribado neonatal, durante los últimos años se ha observado una incidencia inferior a la estimada con anterioridad, que varía entre 1/ 4.430 (Galicia) y 1/ 6.496 (Cataluña). En Castilla-León el cribado neonatal de fibrosis quística (FQ) se realiza desde el 1 de Marzo de 1999; en nuestra comunidad autónoma la incidencia aproximada es de 1/ 4.800 ¹¹.

2.2.3. Relación coste-efectividad

La realización de estudios de coste-efectividad del cribado neonatal de la FQ es una tarea difícil debido a la elevada heterogeneidad de los protocolos de cribado y a la falta de una cura específica. Por ello es complicado definir lo que es efectividad y son escasos los estudios realizados en este sentido. La mayoría de ellos analizan los costes de cribado frente a los costes de

diagnóstico clínico. Otros trabajos solo evalúan las diferencias en los costes entre las estrategias de cribado. Sería interesante incluir en ambos tipos de estudios la opción de no cribar ²⁰ para conocer la efectividad real de los programas.

3.- OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo ha sido evaluar la validez de la prueba de cribado neonatal de la FQ en la comunidad de Castilla y León durante el periodo comprendido entre 1999 y 2014.

Objetivos secundarios:

- Estudiar la situación de los protocolos de cribado neonatal de la FQ en España.
- Comparar los cambios en la tasa de incidencia a lo largo del periodo analizado.
- Analizar el coste-efectividad de las principales estrategias de cribado neonatal para la FQ en España.

4.- METODOLOGÍA

4.1. Sujetos

Se han revisado datos de los neonatos castellano-leoneses que accedieron al programa de cribado de FQ desde su inicio el 1 de marzo de 1999 hasta el 31 de diciembre de 2014. Durante este periodo se estudiaron un total de 300.446 niños.

Para la realización del presente estudio se contactó con algunos de los responsables del cribado neonatal en nuestra comunidad. En paralelo se obtuvieron los permisos necesarios para la obtención y revisión de los datos.

4.2. Diseño del estudio

Estudio observacional descriptivo y retrospectivo.

4.3. Métodos

4.3.1. Estrategia de cribado de FQ en la CCAA de Castilla y León

Los análisis fueron realizados por los responsables del programa de cribado de FQ en el Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM), en la Universidad de Valladolid. El cribado se realizó mediante una estrategia TIR+DNA (figura 3). Para ello, previo consentimiento informado, se recogió una muestra de sangre del talón en papel de filtro a partir de las 48 horas de vida. En primer lugar se analizó el TIR mediante el kit AutoDelfia Neonatal IRT (Perkin-Elmer) y seguidamente se realizó el estudio molecular del 83% de las mutaciones causantes de FQ en nuestra población. El ADN se extrajo de la muestra de sangre en papel de filtro mediante Chelex 100.

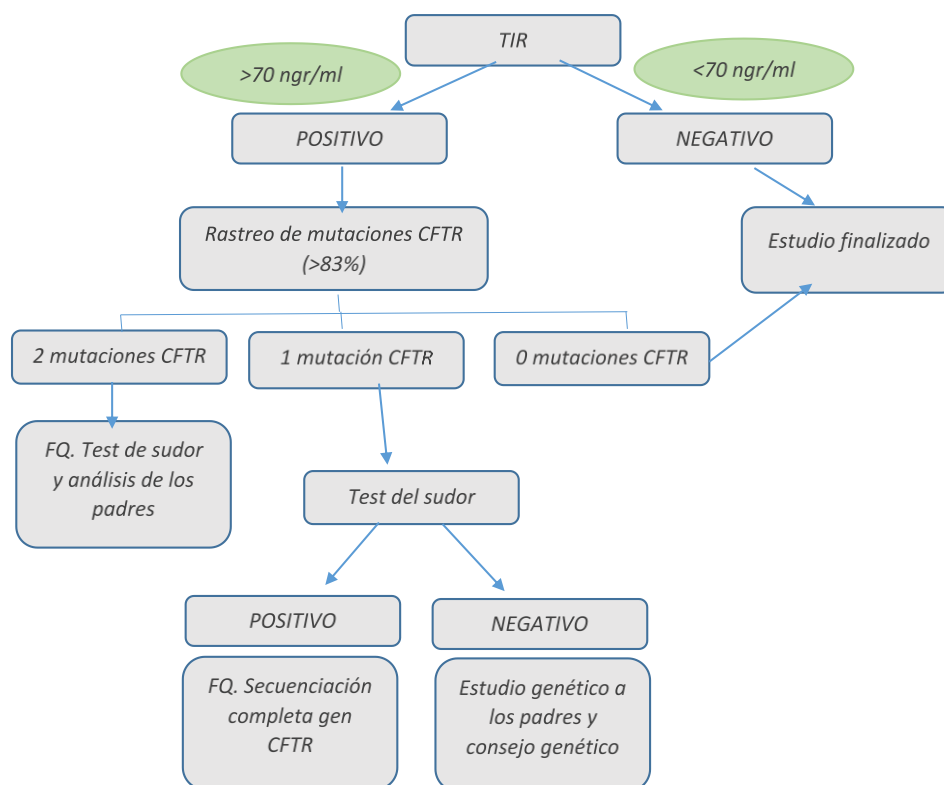


Figura 3: Algoritmo de cribado neonatal de FQ en Castilla y León (modificado de ²²)

Las muestras con niveles de TIR superiores a 70 ng/mL se analizaron sistemáticamente para las mutaciones F508del/I507 mediante PAGE del correspondiente producto de PCR y los exones 7, 11, 12, 14b y 17b mediante

DGGE, seguido de la secuenciación directa de aquellos en los que se detectaron patrones anómalos.

Finalmente, se realizó el test del sudor en aquellos neonatos en los que se encontraron 1 o 2 mutaciones en CFTR y en aquellos en los que éste resulta positivo y no se conoce alguna de las dos mutaciones se procede a la secuenciación completa del gen.

4.3.2. Estrategias de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se realizó entre enero y marzo de 2017. Como sistema de búsqueda se utilizó principalmente PubMed (National Center for Biotechnology Information (NCBI), National Library of Medicine (NLM)) ya que permite libre acceso a las bases de datos bibliográficas MEDLINE, PreMEDLINE. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>]. Se accedió a la base de datos Cochrane [<http://www.update-software.com>] para localizar revisiones sistemáticas. También se consultaron páginas web gubernamentales, como las del Ministerio de Sanidad y Consumo de España [<http://www.msc.es>] y la de la OMS [Organización Mundial de la Salud: <http://www.who.int>], y webs de sociedades científicas (Fundación Sira Carrasco para la fibrosis quística [<http://www.fundacionfibrosisquistica.org/>], Asociación española de cribado neonatal [<http://www.aecne.es/>])

De forma complementaria se hicieron búsquedas manuales en internet a través de Google en bases de datos de tesis doctorales, catálogos de universidades, páginas de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias nacionales, repositorios de revistas de acceso libre y libros de actas de simposium y congresos. También se consultó a expertos en la materia para solicitar datos adicionales.

4.3.3. Análisis y tratamiento de los datos

Con el objetivo de estudiar la validez de las pruebas del cribado neonatal de FQ se ha calculado la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos (tabla 1). Para ello se utilizaron los datos facilitados y los obtenidos de la información contenida en los artículos que se han revisado.

	ENFERMO	NO ENFERMO	
TEST POSITIVO	Verdaderos positivos (VP)	Falsos positivos (FP)	<u>VALOR PREDICTIVO POSITIVO</u>
TEST NEGATIVO	Falsos negativos (FN)	Verdaderos negativos (VN)	<u>VALOR PREDICTIVO NEGATIVO</u>
	<u>SENSIBILIDAD</u>	<u>ESPECIFICIDAD</u>	

Sensibilidad (S)= $VP / (VP+FN)$; Especificidad (E)= $VN / (VN+FP)$; Valor predictivo positivo (VPP)= $VP / (VP+FP)$; Valor predictivo negativo (VPN)= $VN / (VN+FN)$

Tabla 1: Cálculo de la validez de una prueba

5.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1.- Análisis de las técnicas de cribado en las distintas CCAA de España

En España existen diferentes estrategias según las regiones, de acuerdo con la frecuencia de las mutaciones y el coste económico de las mismas ²². Las diferencias en las distintas estrategias de cribado en las diferentes CCAA se reflejan en el anexo 1.

En Castilla y León la estrategia seguida consistía en una primera determinación de TIR, que se consideraba positivo con niveles superiores a los 70 ngr/ml, seguida de un análisis de ADN y posteriormente el test de sudor. (Anexo 1)

Cuando un recién nacido presenta un cribado positivo se deriva al centro de referencia de la correspondiente comunidad autónoma para realizar un diagnóstico definitivo. El bebé que presenta dos pruebas del sudor con concentraciones de cloro iguales o superiores a 60 mmol/L, se considera afectado de FQ ¹¹.

5.2.- Validez del cribado neonatal de FQ en CyL

Como ya se ha citado en apartados anteriores el programa de cribado neonatal para la fibrosis quística en CyL se inició en el año 1999. Desde su inicio hasta

31 de diciembre de 2014 (15 años) se estudiaron en total 300.446 recién nacidos.

En la tabla 2 se muestran los resultados obtenidos en el programa en tres fechas diferentes. La tasa de incidencia es prácticamente igual; el mínimo cambio que se observa probablemente se deba a la elevación del punto de corte de TIR (de TIR ≥ 60 ngr/ml a TIR ≥ 70 ngr/ml).

	2004 ²³	2012 ²¹	2014 ²⁴
Nº de estudiados	72510	265388	300446
Diagnosticados FQ	17	55	63
Tasa de incidencia	1/4807	1/4825	1/4768

Tabla 2: Comparación de los datos de incidencia en tres periodos distintos en CyL.

Según lo publicado por Telleria et al ²³, en 2004 la frecuencia esperada de esta patología, en función de los datos disponibles en Castilla y León desde 1999, era de 1 enfermo por cada 4.807 niños nacidos (TIR positivos: 10/1000 RN; enfermos FQ: 0,23/1000 RN; portadores heterocigotos: 0,58/1000 RN y falsos positivos: 9,19/1000 RN). A fecha 31 de diciembre de 2014 ²⁴, de los 300.446 recién nacidos estudiados desde el inicio del programa de cribado, 2.389 fueron TIR positivos (0,78%). En total se confirmaron 63 casos de FQ, dos de ellos falsos negativos (TIR-) diagnosticados, a posteriori, por aparición de sintomatología.

Para determinar la validez de una prueba, habitualmente, se calcula la sensibilidad y la especificidad de la misma. Estas medidas son independientes de la prevalencia de la enfermedad y van a depender del método utilizado y de los puntos de corte empleados.

En el caso del cribado de FQ dependen de la estrategia de cribado y, especialmente, de los puntos de corte de TIR en las muestras y del número de mutaciones incluidas en los paneles de cribado. Como se puede observar en el anexo 1, en España, el punto de corte del TIR varía según la CCAA y los valores oscilan entre 55 ng/ml y 120 ng/ml. Principalmente por este motivo, entre otros factores, los distintos estudios publicados han obtenido valores de

sensibilidad que oscilan entre el 70 y el 100% y de especificidad del 99,4-99,99% ^{24, 25} (tabla 3).

PROTOCOLO	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)	VPP (%)	VPN (%)
TIR+TIR 1er TIR >105ng/ml; 2º TIR >70 ng/ml	80,2	-	-	-
1er TIR ≥ percentil 99,5 2º TIR ≥ percentil 99,9	93,8	-	67,3	-
1er y 2ºTIR > percentil 99	86,6	99,4	3,5	99,9
TIR+ADN (una mutación: deltaF508) 1er TIR > percentil 99 1er TIR ≥ percentil 96	89,9 90,0	99,9 -	20,1 -	99,9 -
TIR+ ADN (50 mutaciones)+TIR 1erTIR≥ 65 ng/L (percentil 99) 2ºTIR≥ 30-50 ng/L	90,5	99,91	16	-
TIR+ADN+Secuenciación 1erTIR> 60µg/L	100	99,99	64,9	-

Tabla 3: Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN de los diferentes protocolos de cribado (Modificado de ²⁷)

En la siguiente tabla (tabla 4) se presenta la comparación de los valores de validez interna y externa obtenidos en dos intervalos a lo largo del periodo analizado en Castilla y León.

	2004 ²³	2014 ²⁴
SENSIBILIDAD	100%	96,83%
ESPECIFICIDAD	99,1%	99,22%
VPP	2,4%	2,56%
VPN	100%	99,99%

Tabla 4: Validez del programa de cribado para FQ en CyL (datos 2004 y 2014)

En la tabla 4 se evidencian pequeñas diferencias entre los valores calculados a partir de los datos de 2004 y los de 2014. Estas diferencias probablemente se deban a que en los datos de 2004 el punto de corte para TIR era de 60 ngr/ml, mientras que en 2014 el punto de corte ascendió a 70 ngr/ml.

En general cuando se eligen puntos de corte altos en los niveles de TIR se observa una buena especificidad pero se pierde sensibilidad. Por otra parte, parece que la sensibilidad aumenta cuando el programa de cribado incluye análisis de ADN (tabla 4). En este sentido, se ha documentado que la inclusión

de una única mutación (AF508) mejora la sensibilidad. En este caso, el problema puede ser la detección no deseada de portadores.

A pesar de lo expuesto, en el comentario crítico realizado por Aparicio Rodrigo y Juanes de Toledo ²⁸ sobre el trabajo desarrollado por Vernooij-van Lagen et al en Holanda en 2012 ²⁵, se explica que la diferencia obtenida en la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo (VP) entre distintas estrategias de cribado (TIR/PAP y TIR/DNA/sec), no fue significativa y que sus resultados son similares a los obtenidos en otros trabajos (sensibilidad: 85,7-100%; especificidad: 99,81-99,99%; VPP: 9,4-12.2%). En este trabajo, la combinación de pruebas que presenta menos falsos positivos y mayor VPP es TIR/DNA/sec, aunque como se ha comentado el principal problema de esta estrategia es que detecta muchos portadores.

Es importante tener en cuenta que, aunque el cribado neonatal identifica la mayor parte los niños con FQ, existen factores en el programa que pueden provocar la pérdida de casos diagnosticados de FQ (falsos negativos). Por ello, si se obtiene un resultado negativo no se debería descartar un seguimiento adecuado de los niños en aquellos casos en los que la sintomatología sugiera la enfermedad.

Por otra parte hay que considerar también los falsos positivos. En estos casos se debe completar el protocolo establecido y, si no se encuentra ninguna mutación, buscar el motivo de los elevados niveles de TIR y valorar si se necesita una investigación más profunda ²⁹. Probablemente debido a la prevalencia de la FQ hay más FP que verdaderos positivos, por ello, en este estudio, el VPP es bajo.

Los resultados obtenidos en este trabajo confirman que la estrategia TIR/DNA es una buena prueba de cribado, ya que tanto la especificidad como el valor predictivo negativo son altos (99,2% y 99,99% respectivamente; datos 2014).

5.3.- Efectividad y costes

Como se ha comentado en el punto 2.2.3 de este trabajo, existen pocos datos referentes a este tema. Valcarcer et al.^{22,30} realizaron un estudio de coste-efectividad y manifestaron que, dada la heterogeneidad de estrategias de

cribado para la FQ, no fue posible obtener los valores medios para estimar los costes. En su trabajo, en aquellos casos en los que en una determinada CCAA se pudo disponer de información sobre los conceptos a incluir y sus unidades, pero no de un coste determinado, se llevó a cabo una imputación de este dato a partir de los valores medios del resto de observaciones procedentes de otras CCAA. En las CCAA donde se indicó un uso general de recursos sin especificar la dedicación concreta a cada patología cribada, se asumió estos se repartían equitativamente entre los grupos de patologías incluidas en el programa de cribado de esa comunidad.

Se trataba de obtener un coste promedio por neonato cribado. Teniendo en cuenta el coste supuesto por el personal, equipos, fungibles específicos, fungibles comunes y otros aspectos se calculó un coste promedio (y desviación estándar) anual de mantenimiento por neonato de los programas de cribado de la FQ de 6,35€ (1,94) ³⁰.

CCAA	Coste por muestra		Coste por caso patológico detectado		Coste por portador detectado	
	TIR	DNA	TIR	DNA	TIR	DNA
Canarias	5,8€	123,5€	106.047,7€	2.347,12€	53.023,8€	1.173,6€
Cantabria	8,6€	-	42.718,6€		42.718,7€	
Castilla y León	4,5€	392€	-	-	-	-
Extremadura	2,9€	105€	-		-	
Galicia	2,1€	237,8€	43.372,8 €	56.587,7€	-	-
Madrid	2,9€	163,6€	29.950€	17.250,1€	4.367,7	2.515,7€
País Vasco	5,2€	340,7€	27.569,1€	14.392,4€	12.244,9€	5.396,6€
Valencia (sólo Alicante)	5,2€	-	-	-	-	-

Tabla 5: Coste promedio por muestra analizada y por caso detectado ³⁰

En general, todos los estudios revisados parece que indican que el coste del programa de cribado de la FQ es menor que el del diagnóstico clínico ³¹⁻³³.

6.- CONCLUSIONES

- La tasa de incidencia de FQ obtenida en la comunidad de Castilla y León durante el periodo 1999-2014 es de 1/4768 recién nacidos concordante con las documentadas por otras CCAA en el resto del país.
- La modificación del punto de corte cambió discretamente la sensibilidad de la técnica, pero la tasa de incidencia no se modificó significativamente, demostrando un buen funcionamiento del protocolo que acaba diagnosticando un número estable de enfermos.
- El protocolo seguido hasta 2015 en Castilla y León tuvo la sensibilidad y especificidad exigibles a un programa de cribado neonatal.
- Ante un resultado negativo (TIR -) cuando exista algún síntoma sugerente de la enfermedad, lo indicado es realizar un adecuado seguimiento del niño.
- Los resultados obtenidos, alta especificidad y valor predictivo negativo, confirman que el protocolo TIR/DNA es una estrategia efectiva para el cribado neonatal de FQ.

7.- RECOMENDACIONES

Tras la revisión bibliográfica y en base a los datos disponibles sería recomendable realizar estudios de coste-efectividad del cribado neonatal de la FQ en nuestra comunidad. Idealmente podría hacerse este análisis a partir de la evaluación de la estrategia de cribado establecida, definiendo la efectividad clínica que se busca y siempre frente a la opción de no realizar el cribado.

8.- AGRADECIMIENTOS

Los autores del presente estudio queremos expresar nuestro agradecimiento a los responsables del programa de cribado neonatal de la FQ en la CCAA de Castilla y León hasta finales del año 2016, especialmente a la Dra. M^a Jesús Alonso Ramos y al Dr. Juan José Telleria Oriols por su ayuda y desinteresada aportación.

9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Souther KW, Munck A, Pollitt R, Travert G, Zanolla L, Dankert-Roelse J et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros*. 2007; 6: 57-65.
2. - Brennan ML, Schrijver I. Cystic Fibrosis A review of associated phenotypes, use of molecular diagnostic approaches, genetic characteristics, progress and dilemmas. *J Mol Diagn*. 2016; 18: 3-14.
3. Alonso Ramos MJ, Tellería Orriols JJ. Relación fenotipo-genotipo. Genes modificadores. En: A. Salcedo Posadas, S.Gartner, R.M.Girón Moreno, M.D. García Novo. Tratado de fibrosis quística. Madrid: Editorial Justim S.L; 2012. p. 30
4. Morales Pérez P, Sánchez Zapardiel Elena. Identificación, estructura y expresión del gen CFTR. En: A. Salcedo Posadas, S.Gartner, R.M.Girón Moreno, M.D. García Novo. Tratado de fibrosis quística. Madrid: Editorial Justim S.L; 2012. p. 29-40.
5. Cuppens Harry. Mutaciones en la fibrosis quística. En: A. Salcedo Posadas, S.Gartner, R.M.Girón Moreno, M.D. García Novo. Tratado de fibrosis quística. Madrid: Editorial Justim S.L; 2012.p. 49-62.
6. Lay-Son G, Repetto G. Genética y fibrosis quística: desde el gen CFTR a los factores modificadores. *Neumol Pediatr*. 2010; 5:4-9. Disponible en: <http://www.neumologia-pediatria.cl>. Último acceso 05.05.17
7. Alonso Ramos MJ, Tellería Orriols JJ. Relación fenotipo-genotipo. Genes modificadores. En: A. Salcedo Posadas, S.Gartner, R.M.Girón Moreno, M.D. García Novo. Tratado de fibrosis quística. Madrid: Editorial Justim S.L; 2012. p. 63-71.
8. 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. p. 49.

9. UK National Screening Committee. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of screening programme [monografía en Internet]; 2003. Disponible en: <http://www.nsc.nhs.uk/>. Último acceso 05.05.17
10. 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. p. 128.
11. Gartner S, Cobos N. Cribado neonatal. En: A. Salcedo Posadas, S.Gartner, R.M.Girón Moreno, M.D. García Novo. Tratado de fibrosis quística. Madrid: Editorial Justim S.L; 2012. p. 125-138.
12. Coffey MJ, Whitaker V, Gentin N, Junek R, Shalhoub C, Nightingale S et al. Differences in outcomes between early and late diagnosis of cystic fibrosis in the newborn screening era. J Pediatr. 2017; 181: 137-145.
13. Merelle ME, Nagelkerke AF, Less CM, Dezateux C. Cribaje de la enfermedad fibroquística del recién nacido (Revisión Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus. 2006, 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.updatesoftware.com>. Último acceso 05.05.17
14. Southern KW, Munck A, PollitR, Travert G, Zanolla L, Dankert-Roelse J et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. J Cyst Fibros. 2007; 6:57-65
15. Nshimyumukiza L, Bois A, Daigneault P, Lands L, Laberge A-M, Fournier D et al. Cost effectiveness of newborn screening for cystic fibrosis: a simulation study. J Cyst Fibros. 2014; 13: 267-274.
16. Sommerburg O, Krulisova V, Hammermann J, Linder M, Stahl M, Muckenthaler M et al. Comparison of different IRT-PAP protocols to screen newborns for cystic fibrosis in three central European populations. J Cyst Fibros. 2014; 13: 15-23.
17. Kharrazi M, Yang J, Bishop T, Lessing S, Young S, Graham S, et al. Newborn Screening for Cystic Fibrosis in California. Pediatrics. 2015; 136 (6): 1062-1072.

18. Rueegg CS, Kuehni CE, Gallati S, Baumgartner M et al. One-year evaluation of a neonatal screening program for cystic fibrosis in Switzerland. *Medicine*. 2013; 110 (20): 356-363.
19. 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. 131.
20. 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. p. 136.
21. Fernandez-Carvajal I, Alonso MJ, Izquierdo de la Mano I, Samaniego Quintanilla R, Tellería JJ. Cribado neonatal en la comunidad de Castilla y León 1999-2012. Poster. IV congreso de la Asociación española de Cribado Neonatal. Barcelona. *Rev AECNE (rev on-line)* 2014; 4: #1-21.
22. Valcárcel-Nazco C, Oliva Hernández C, Velasco González V, Cuéllar Pompa L, Castilla I, Vallejo-Torres L, Serrano-Aguilar P. Coste-efectividad del cribado neonatal de la fibrosis quística en España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2012. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Anexo 1.81
23. Tellería JJ, Alonso MJ, Blanco A. Cribado neonatal de la fibrosis quística. *An Pediatr Contin*. 2005; 3(3):168-172.
24. Alonso MJ, Izquierdo I, Samaniego R, Fernandez I, Tellería JJ. Cystic Fibrosis Neonatal Screening in Castilla-León (Spain): fifteen years experience. E-poster 38th European CF Conference. Brussels (Belgium). 2015.
25. Vernooij-van Lagen 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; 67:289-95.

26. Massie RJH, Cumow L, Glazner J, Armstrong DS, Francis I. Lessons learned for 20 years of newborn screening for cystic fibrosis. *Med J Aust.* 2012; 196: 67-70.
27. 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. p. 104.
28. Aparicio Rodrigo M, Juanes de Toledo B. Nuevas estrategias de cribado neonatal podrían disminuir la incertidumbre en el diagnóstico de la fibrosis quística. *Evid Pediatr.* 2012; 8-63.
29. Green A, Isherwood D, Pollitt R. A laboratory Guide to Newborn Screening in the UK for cystic fibrosis. London: UK National Screening Committee; 2009. Disponible en: www.newbloodspot.screening.nhs.uk. Último acceso 05.05.17
30. Valcárcel-Nazco C, Oliva Hernández C, Velasco González V, Cuéllar-Pompa L, Castilla I, Vallejo-Torres L, Serrano-Aguilar P. Coste-efectividad del cribado neonatal de la fibrosis quística en España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2012. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. p. 91-99.
31. Southern K, Mérelle M, Dankert Roelse J, Nagelkerke AD. Newborn screening for cystic fibrosis (Review): The Cochrane Collaboration; 2009.
32. Castellani C, Massie J, Sontag M, Southern KV. Newborn screening for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2016; 4(8): 653-61.
33. Sermet-Gaudelus I, Roussel D, Bui S, Deneuille E, Huet F, Reix P et al. The CF-CIRC study: a French collaborative study to assess the accuracy of Cystic Fibrosis diagnosis in neonatal screening. *BMC Pediatr.* 2006; 6:25.

C.A	Primera etapa	Etapas posteriores			Especificaciones	
		Segundo paso	Tercer paso	Cuarto paso	Punto de corte de TIR	Punto de corte test del sudor
Andalucía	TIR	TIR	Test del sudor	-	1er TIR: > percentil 99,5 (3-5 días) 2º TIR: (3-4 semanas)	CI >60 mmol/l- FQ. <30 neg CI: 30-59 mmol/l-Incierto
Aragón	TIR	Duplicación de TIR*	TIR ADN	Test de sudor	1er TIR: ≥ 60ng/ml 2º TIR: ≥ 40ng/ml	NE
Baleares	TIR	Duplicación de TIR*	ADN	Test de sudor	1er TIR: >60ng/ml	NE
Canarias	TIR	TIR	ADN Test de sudor	-	1er TIR: ≥ 60ng/ml (3-5 días) 2º TIR: ≥ 40ng/ml (20-22 días)	CI ≥60 mmol/l- FQ. <30 neg CI: 30-59 mmol/l- Incierto
Cantabria	TIR	TIR	Test de sudor	-	1er TIR: ≥ 65ng/ml 2º TIR: ≥ 40ng/ml	NE
Castilla y León	TIR	ADN	Test de sudor	Test de sudor	>70ng/ml	NE
Cataluña	TIR	TIR	TIR	-	1er TIR: >120ng/ml (2-5 días) 2º TIR: >60ng/ml (25-45 días)	CI > 60 mmol/l- FQ
Extremadura	TIR	Duplicación de TIR*	ADN Test de sudor	-	>70ng/ml	NE
Galicia	TIR	ADN	Test del sudor	-	>69ng/ml	CI >60 mmol/l –FQ. <40 neg CI ≥39 mmol/l-Incierto
Madrid	TIR	ADN	TIR	Test de sudor	1er TIR: >60 ng/ml (48 horas) 2º TIR: >40ng/ml (21 días)	CI ≥60 mmol/l- FQ. <40 neg. CI: 40-59 mmol/l- Incierto
Murcia	TIR	TIR	Test del sudor	-	1er TIR: 3-6 días 2º TIR: 20-30 días	NE
País Vasco	TIR	ADN	TIR	Test de sudor	1er TIR: ≥ 65ng/ml (48 horas) 2º TIR: ≥ 40ng/ml (21 días)	CI>60 mmol/L-FQ.<30: neg CI 30-59 mmol/L- Incierto
Valencia	TIR	ADN TIR	Test del sudor	-	1er TIR: ≥ 65ng/ml o ≥ percentil 99,5 (48 horas) 2º TIR: ≥ 40ng/ml (21 días)	NE

*Duplicación TIR: Duplicación de la determinación del primer TIR en la misma muestra. NE: No especificado.

Anexo 1: Estrategias actuales para el cribado neonatal de la FQ en España.²²