

Tamiz neonatal ampliado para fibrosis quística: un diagnóstico al alcance de la medicina preventiva

OCTUBRE 2022

Expanded Neonatal Screen for cystic fibrosis: A diagnosis within the reach of preventive medicine

Luis Jorge Matos-Alviso¹
Katy Lizeth Reyes-Hernández²
Ulises Reyes-Gómez^{2,3}
María Elena Vargas-Mosso⁴
Ana Berenica Aguilar-Román⁵
Adolfo Pineda-Gordillo⁵
Armando Quero-Hernández³
Gerardo López-Cruz³
Manuel Ulises Reyes-Hernández²
Juan Pablo Yalaupari-Mejía⁴
Efrén González-Arenas⁴
Idalia Hernández-Lira²
Francisco Matías Soria-Saavedra⁴
Javier Abel Baeza Casillas⁴

1 Pediatra neonatólogo, jefe del servicio de Pediatría del Hospital Regional del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de Trabajadores del Estado (ISSSTE), Acapulco, Guerrero.

2 Unidad de Investigación en Pediatría del Instituto San Rafael, San Luis Potosí.

3 Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca (UABJO).

4 Grupo de investigación en Infectología Pediátrica, A. C. (GIIP).

5 ONCOCREAN Tapachula, HGZ1 Nueva Frontera, Tapachula, Chiapas (IMSS).

Responsable de correspondencia: Dr. Luis Jorge Matos Alviso, Departamento de Pediatría, Hospital Regional del ISSSTE, Acapulco, Guerrero. Dirección: Avenida Adolfo Ruiz Cortines, entre Avenida Baja California y Solidaridad. Correo electrónico: matos443@hotmail.com / reyes_gu@yahoo.com

RESUMEN

El Tamiz Neonatal Ampliado (TNA), que incluye mediciones de niveles de tripsinógeno inmunorreactivo para la detección de Fibrosis Quística (FQ), es parte de un esfuerzo y estrategia de salud pública más im-

portante (después de las vacunas), logrado en medicina preventiva. Ofrece la oportunidad de identificar oportunamente a los probables portadores de la enfermedad y permite diagnosticar en una etapa pre-sintomática e iniciar tratamiento, además de dar seguimiento oportuno con el fin de evitar complicaciones mayores con beneficio clínico a corto y largo plazo. El tamiz neonatal para FQ se realiza al medir la cantidad de tripsinógeno inmunorreactivo en las muestras de sangre neonatal, obtenidas por punción del talón. Sin embargo, a pesar de ser una obligatoriedad por la ley de salud, aun no se practica en todos los recién nacidos de nuestro país. El tamiz neonatal no es una prueba diagnóstica definitiva. Los pacientes con resultados fuera de rango o con presencia de signos o síntomas sugestivos de FQ deben someterse a un proceso de investigación y una prueba del sudor para una detección más precisa.

Palabras clave: atención primaria pediátrica, Fibrosis Quística (FQ), Tamiz Neonatal Ampliado (TNA), Tripsinógeno Inmunorreactivo (TIR).

Fecha de recepción: 18 de junio 2022

Fecha de aceptación: 15 de Agosto de 2022

ABSTRACT

The expanded Neonatal Sieve, which includes measuring immunoreactive trypsinogen levels for cystic fibrosis screening, is part of a more important public health effort and strategy (after vaccines) achieved in preventive medicine. It offers the opportunity to timely identify the probable carriers of the disease, allowing the diagnosis to be made in a pre-symptomatic stage to initiate treatment and timely follow-up avoiding major complications with short and long-term clinical benefit. The neonatal CF sieve is performed by measuring the amount of immunoreactive trypsinogen in

neonatal blood samples obtained by heel puncture. However, despite being mandatory by the health law, it is not yet practiced in all newborns in our country. The neonatal sieve is not a diagnostic test. Patients with out-of-range results or with the presence of signs or symptoms suggestive of CF should undergo an investigation process and a sweat test for screening for more accurate detection.

Keywords: pediatric primary care, expanded Neonatal Sieve (TNA), Cystic Fibrosis (CF), Immunoreactive Trypsinogen (TIR).

INTRODUCCIÓN

En épocas pasadas recientes, la Fibrosis Quística (FQ) como entidad propia era considerada sumamente rara y mortal por necesidad, en la mayoría de los casos durante el primer año de vida. Su diagnóstico, cuando se llegaba a efectuar, generalmente era tardío y, muchas veces, confundido con padecimientos crónicos inexplicables; se recibía tratamiento inespecífico debido a que se conocía poco de su comportamiento y no existía un método sistemático práctico, de bajo costo, para detectar a los probables portadores a desarrollar la enfermedad. Actualmente, gracias a una detección temprana por medio de un TNA para FQ y a una intervención oportuna, la supervivencia de los pacientes con FQ se ha incrementado, acompañada esta situación de una participación multidisciplinaria, con un tratamiento específico que ayuda a evitar complicaciones futuras.

La FQ es una enfermedad genética, heterogénea, con patrón de herencia autosómica recesiva y cuenta con un gran número de mutaciones identificadas (más de 2000 identificadas) que conforma un amplio rango de fenotipos.¹ La FQ se debe a defectos en el gen Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR, por su siglas en inglés.), ubicado en el brazo largo del cromosoma 7. Es una proteína que funciona como un canal de cloruro que mantiene el equilibrio apropiado de sal y agua dentro de las células. El funcionamiento defectuoso de este gen altera el transporte del cloro y sodio en las células secretoras epiteliales, que influyen en diversos órganos, originan secreciones y se tornan viscosas.²

La FQ es una enfermedad multisistémica acompañada por infección crónica de las vías respiratorias superior e inferior que origina bronquiectasias y enfermedad pulmonar terminal. La producción de secreciones viscosas causan obstrucción de los canalículos pancreáticos y falta de funcionamiento de los canales de cloruro en las células epiteliales; las enzimas secretadas en los acinos no alcanzan el duodeno, por ende, se conduce a una digestión deficiente

y malabsorción de macro y micronutrientes, de ahí la desnutrición proteico-calórica. La insuficiencia pancreática se puede manifestar desde el nacimiento en 75% de los afectados con FQ.³ La sospecha diagnóstica de FQ a través del TNA, ofrece la oportunidad de corroborar el diagnóstico de forma muy temprana e iniciar tratamiento pre-sintomático, previniendo o retrasando complicaciones relacionadas a FQ.

Historia

Antes de que la FQ se reconociera como entidad patológica, existían observaciones recogidas en el antiguo folclore popular del norte de Europa. Uno de ellos es el manuscrito alemán del siglo XV (*Codex Latinus Monacensis 849*), donde se menciona la bendición "Wider elbe" contra las enfermedades de los niños encantados. Dicho código recomienda lamer la nariz del niño, supuestamente encantado, para averiguar si tiene o no un sabor salado ("Pobre niño aquel que al besar su frente sabe a sal, un embrujo pesa sobre él y pronto morirá").⁴ Probablemente, la primera descripción anatomopatológica macroscópica del proceso sea del holandés Peter Paaw en 1595, cuando realizó una autopsia a una niña de once años en quien "se suponía que estaba hechizada y que había cursado con síntomas extraños durante ocho años. La niña estaba muy flaca y desgastada por la fiebre prolongada. El páncreas estaba abultado cirroso y de color blanco brillante, concluyendo que la causa de la muerte se debía al páncreas".⁵ La FQ fue descrita por primera vez en 1938 por Dorothy Andersen, médica pediatra y patóloga estadounidense. Las primeras experiencias en tamizaje para FQ fueron en Europa, en los años 70 con la medición de albúmina en meconio. El Tripsinógeno Inmunorreactivo (TIR) elevado se describió por primera vez en 1979, con su introducción en Australia y algunos países europeos para su diagnóstico. En 1983, se descubrió que el defecto fundamental se debía a la falla en la secreción celular de cloro por las células. Lap-Chee Tsui en 1989 logró identificar y aislar el gen defectuoso, ubicado en el brazo largo del cromosoma 7, así como a la proteína que codifica, proteína de conductancia transmembrana, un canal activado de AMP cíclico que conduce el cloro a través de la membrana de las células epiteliales y que regula otros canales.⁶⁻⁷

Epidemiología

La incidencia de FQ varía ampliamente de acuerdo al grupo étnico en el que se presente, siendo la enfermedad hereditaria genética más frecuente en la población caucásica. En Europa central y occidental llega alcanzar 1 caso por cada 2,000 a 2,600 recién nacidos vivos. En Estados Unidos y otros países cau-

cásicos, se ha descrito una tasa de 1 caso por 1,900 a 2,500 nacidos vivos.⁸ En México, esta enfermedad no está sujeta a notificación a través del Sistema Único Automatizado para la Vigilancia Epidemiológica (SUA-VE). Actualmente, se estima que en nuestro país se presenta un caso de FQ por cada 8,500 nacidos vivos, un caso diario y alrededor de 400 nacidos afectados cada año.⁹

De estos niños, sólo 15% de ellos es diagnosticado en vida, el resto fallece antes de cumplir los 4 años de edad por complicaciones respiratorias y desnutrición. La edad promedio de diagnóstico es de 2.6 años. En México, la esperanza de vida para estos pacientes es de 18 años y nada más 27% alcanza la vida adulta, ya que 85% de las personas que padecen FQ no es diagnosticado.⁹⁻¹⁰ Para que un niño nazca con FQ es necesario que herede 2 copias del gen mutado; si ambos padres son portadores del gen defectuoso, tendrán el 25% de probabilidades de tener un hijo con FQ por cada embarazo. En México, existe una gran variabilidad en el número de pruebas que se practican para tamizar, así como la metodología empleada, dicha variabilidad depende del lugar del nacimiento y la adscripción laboral de los padres; existe inequidad en la oportunidad de que se detecte en forma oportuna la FQ y también otras enfermedades congénitas graves.^{11,12}

Detección temprana de FQ y Tamiz Neonatal Ampliado (TNA)

Realizar el diagnóstico de FQ de manera oportuna es una de las estrategias más importantes para abordar la enfermedad e iniciar un tratamiento efectivo, que tendrá una influencia positiva en la calidad y esperanza de vida del paciente.^{12,13}

La Norma Oficial Mexicana 034-SSA-2013 (13) para la Prevención y Control de los Defectos al Nacimiento establece los criterios mínimos que se deben cumplir en la atención e intervención oportuna de las enfermedades metabólicas o defectos al nacimiento.

Es una norma obligatoria en el territorio nacional y define al Tamiz Metabólico Neonatal Ampliado (TMNA) como los exámenes de laboratorio cuantitativos que deben practicarse a los recién nacidos, en busca de los errores congénitos del metabolismo antes de que causen daño. Se contemplan las siguientes enfermedades metabólicas: hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita, trastornos de los aminoácidos grasos, galactosemia, fibrosis quística, inmunodeficiencia combinada, hemoglobinopatías y otras, si representan un problema de salud pública.^{14,15} El tamiz neonatal para FQ tiene como objetivo la identificación de recién nacidos con riesgo elevado de padecer la enfermedad; éste se realiza al mediar la cantidad de TIR en las muestras de sangre neonatal, obtenidas

por punción del talón. Los niveles elevados del TIR son sugestivos de FQ, mas no es una prueba diagnóstica. Un estudio de TNA positivo para FQ, no significa que necesariamente se tenga la enfermedad. Se requiere de estudios adicionales para confirmar o descartar el diagnóstico.^{16,17} Los pacientes con resultados fuera de rango en el tamiz neonatal deben someterse a la detección de dos variantes patogénicas en el gen CFTR y/o prueba de sudor. El tiempo ideal para la toma de muestra para hacer el tamiz neonatal de FQ mediante la cuantificación de TIR, es entre el 3° y 5° día de vida extrauterina. El TIR tiene un decaimiento natural en su secreción a partir de la 4ª semana de vida, por lo que su cuantificación no es confiable en aquellas muestras de niños mayores de 30 días de vida. En caso de que se requiera una segunda muestra (tamiz neonatal) para TIR, ésta debe ser tomada entre los días 21 y 28 de vida extrauterina. EL TIR tiene una estabilidad en el papel filtro cercano a 30 días a temperatura ambiente, debe evitarse la exposición a temperaturas altas y/o humedad durante el transporte de las muestras, pues puede sufrir alteración del analito y resultados inexactos.¹⁸

Interpretación de las pruebas

Cuando se detecta un TNA para FQ corroborado por una segunda muestra dentro de los primeros 30 días de la vida, se refiere a un centro especializado para hacer un diagnóstico definitivo. "El bebé que presenta dos pruebas del sudor con concentraciones de cloro iguales o superiores a 60mmol/L, se considera afectado por FQ. Valores entre 30 y 59 mmol/L son considerados dudosos o no concluyentes, siendo necesario un seguimiento clínico estricto y la repetición de la prueba en sudor acompañada de estudios más exhaustivos para confirmar o descartar la enfermedad". Es conveniente realizar la prueba del sudor a partir de la segunda o tercera semana de vida y que el niño tenga un peso mayor a 3 kg.^{19,20}

Cuando un Recién Nacido (RN) presenta los dos TIR positivos, se debe practicar un estudio genético (búsqueda del gen Factor de Conductancia Transmembral y su interpretación con otros factores genéticos y ambientales) y la prueba del sudor.

RN que presenta estudio genético y prueba de sudor negativos y que serían falsos positivos del programa. RN con una sola mutación, con prueba del sudor negativa y, por lo tanto, se considera como portador. RN con dos mutaciones que causan enfermedad, con prueba del sudor positiva y se considera enfermo. RN con pruebas del sudor no concluyente y que presentan un alelo mutado que causa enfermedad y una mutación que no expresa la enfermedad típica, pero

que se debe controlar a fin de evaluar la expresión fenotípica de su género (son los que representan todo un reto).

CONCLUSIÓN

La práctica del TNA que incluye niveles de TIR para FQ es hoy en México una de los logros más importantes en materia de salud preventiva, precedido únicamente por las vacunas. Sin embargo, no se practica en todos los recién nacidos de manera sistemática. Realizar su detección por TNA permite realizar un diagnóstico de manera oportuna en etapa preclínica de la enfermedad, y permite iniciar un diagnóstico y tratamiento efectivo. Los beneficios de practicar un TNA en FQ incluyen: a) intervención nutricional temprana asociada a mejor pronóstico, b) oportunidad de identificar e iniciar tratamiento temprano para los problemas respiratorios, c) consejo genético y apoyo emocional para la familia, y d) la posibilidad de evitar o retardar complicaciones graves de la enfermedad.

REFERENCIAS

- Andrade A, Pizarro ME. Medicina de Precisión en fibrosis quística. *Rev Med Clín Condes*. 2022; 33(1): 44-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rm-clc.2021.12.003>
- De la Hoz D, Villamil MO, Res Trepo SG. Moduladores CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator): presente y futuro en la terapia de fibrosis quística. *Revisión. Arch Argent Pediatr*. 2019; 117(2): 131-6.
- Donaldson EH, Boucher RC. Fisiopatología de la fibrosis quística. *Ann Nestlé [Esp]*. 2006; 64: 101-9. doi: 10.1159/000098085
- Andersen D. Cystic Fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: clinical and pathological study. *Am J Dis Child*. 1938; 56: 344-99.
- Farber S. Some organic digestive disturbances in early life. Pathological changes associated with pancreatic insufficiency. *Michigan Med Soc*. 1945; 44: 587-94.
- McCarthy VA, Harris A. The CFTR gene and regulation of its expression. *Pediatr Pulmonol*. 2005; 40(1): 1-8.
- Ott CJ, Harris A. Genomic approaches for the discovery of CFTR regulatory elements. *Transcr*. 2011; 2(1): 23-7.
- Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. CNEGER. Detección, Diagnóstico y tratamiento integral de FQ. Lineamiento Técnico; 2021.
- Organización Mundial de la salud. WHO: The molecular genetic epidemiology of CE. [En línea]. WHO/HGN/CF/WG/04.02.2002.
- Ibarra-González I, Campos-García FS, Herrera-Pérez LDA, Martínez-Cruz P, Moreno-Graciano CM, Conteras-Capetillo SN, et al. Newborn cystic fibrosis screening in southeastern México birth prevalence and novel CFTR gene variants. *J Med Screen*. 2017; 1: 969141317722808. doi: 10.1177/0969141317722808
- Ibarra GI, Gutiérrez MG, Vela AM, Castillo MA, Herrera PA, Caamal PG, et al. Retos y Oportunidades en la implementación del tamiz neonatal para fibrosis quística. *Acta Pediatr Mex*. 2018; 1(39): 355-46.
- Vela-Amieva M, Belmont-Martínez L, Ibarra-González I, Fernández-Laínez C. Variabilidad interinstitucional del tamiz neonatal en México. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2009; 66(5): 431-9. ISSN 1665-1146
- Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA-2013. Para la prevención y control de los defectos al nacimiento. México: Diario Oficial de la Federación [24/06/2014].
- Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA-2016. Para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y de la persona recién nacida. México: Diario Oficial de la Federación [01/04/2016].
- García-Flores EP, Herrera-Maldonado N, Hinojosa-Trejo Ma, Vergara-Vásquez M, Halley-Castillo ME. Avances y logros del programa de tamiz metabólico neonatal en México. 2(2012-2018). *Acta Mex*. 2018; 1(39): 575-655.
- Lina BM. Fibrosis Quística y Tamizaje Neonatal. *Neumol Pediatr*. 2016; 11(1): 10-4.
- López NA, Lamas FA. Fibrosis quística y sus manifestaciones respiratorias. *Pediatr Integral*. 2021; 25(2): 91-100.
- Arrudi MM, García RR, Samper VP, Sánchez MJ, Martín de VC. Cribado Neonatal de Fibrosis quística: análisis y diferencias de los niveles de tripsina inmunorreactiva en recién nacidos con cribado positivo. *Anaped*. 2021; 95(1): 11-7.
- Barba ER. Tamiz Neonatal, una estrategia en la medicina preventiva. *Rev Mex Patol Clin*. 2004; 5(3): 130-44.
- Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Nutrición, Comité Nacional de Gastroenterología y Grupo de Trabajo de Kinesiología. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización. *Arch Argent Pediatr*. 2002; 119(1): 17-35.