

## COLUMNA DE OPINIÓN

Esta columna de opinión de la Revista NEUMOLOGIA PEDIATRICA desarrolla una postura frente a diversas condiciones respiratorias de elevada importancia sanitaria en el medio.

Cada autor expondrá un problema, la evidencia publicada y finalmente una opinión o reflexión frente a la misma en sólo 1.000 palabras. Las opiniones vertidas en esta sección no repre-

sentan el pensamiento del cuerpo editorial de la Revista ni tampoco de la Sociedad Chilena de Neumología Pediátrica.

# TAMIZAJE NEONATAL PARA LA FIBROSIS QUÍSTICA EN CHILE: UNA PROMESA PENDIENTE

## NEONATAL SCREENING FOR CYSTIC FIBROSIS IN CHILE: A PENDING PROMISE

El tamizaje neonatal (TN) es un componente esencial para el diagnóstico temprano y el manejo apropiado de la Fibrosis Quística (FQ), que permite modificar la historia natural de la enfermedad (1); a pesar de ello, la desigualdad socioeconómica determina un peor pronóstico nutricional y de función pulmonar (2). El reconocimiento clínico precoz si bien es deseable, resulta difícil por la presencia de síntomas inespecíficos. En la actualidad el TN está disponible en la mayoría de los países de Europa y América del Norte y sólo en algunos de Sudamérica (3). El diagnóstico temprano en los recién nacidos (RN) (en su mayoría asintomáticos), junto al seguimiento y tratamiento precoz, han incrementado la sobrevivencia promedio a 43, 47 y 53 años en USA, países nórdicos y Canadá, respectivamente (4). En Chile la sobrevivencia promedio es apenas 27 años (5).

Las primeras experiencias con TN para FQ en Europa fueron en los años 70 con la medición de los niveles de albúmina en meconio (6). El tripsinógeno inmunorreactivo (IRT) elevado se describió por primera vez en 1979 en Australia y países Europeos para el diagnóstico, mediante los protocolos denominados IRT/IRT (7). En 1989 se clona el gen de la FQ y posteriormente se identifican numerosas mutaciones que hoy se incluyen en algunos protocolos de TN como: IRT-DNA, IRT-PAP (proteína asociada a pancreatitis), IRT-PAP-DNA, IRT-PAP-DNA con análisis genético extendido, entre otros. La elección de cual emplear depende de las condiciones económicas, la capacidad de implementar la prueba y consideraciones éticas y éticas (Alemania no autoriza el test genético). Uno de los efectos no deseados del uso de DNA es la aparición del diagnóstico inconcluso y de portadores sanos (8). El protocolo IRT-PAP sería el más costo-efectivo (sensibilidad 85.2%) mientras que el protocolo IRT/DNA el más caro y efectivo (sensibilidad 93.4% y valor predictivo positivo >30%), cumpliendo con las recomen-

daciones Europeas que piden una alta sensibilidad (8,9). Las otras estrategias mencionadas tienen una sensibilidad promedio de 83.2%.

La implementación del TN tiene requisitos establecidos desde 1988 y revisados posteriormente por la Sociedad Europea de Fibrosis Quística el año 2018 (10). Estas guías describen: 1) Estar inmerso en un sistema o estructura sanitaria donde los costos del tratamiento estén cubiertos tanto en el ámbito público como privado; 2) Existir una organización que otorgue acceso rápido a especialistas; 3) La repetición del test en sangre debiera ocurrir <0.5% de los RN vivos ( $\geq 2\%$  se considera inaceptable); 4) Tener como resultado aceptable un falso valor predicho positivo de 0.3 (número total de niños con diagnóstico confirmado/número total de niños con TN positivo); 5) Tener una sensibilidad  $\geq 95\%$ ; 6) Entregar el resultado de la toma de muestra a la familia el mismo día de la prueba; 7) Existir un control por especialista al RN idealmente a los 35 días, con un máximo de 58 días de nacido 8) Existir consejera genética para los padres y la familia. El estrés para la familia debe reducirse o eliminarse. El estar incluido en una organización previamente existente subraya la necesidad indispensable de tener centros de FQ para la determinación estandarizada de los niveles de cloro en sudor. Internacionalmente se recomienda que los países de recursos limitados deben considerar un estudio piloto antes de establecer un programa nacional (3).

Chile reúne las condiciones previamente señaladas para la implementación de un programa nacional. El antecedente de la edad de diagnóstico promedio (sospecha clínica + confirmación con test de sudor) en nuestro país, superior a 3,8 años (sin modificación desde el año 2007) más la extensa información sobre TN disponible; determinó que el Ministerio de Salud (MINSAL) financiara un proyecto piloto en la Región Metropolitana (RM) el año 2014. El primer paso fue establecer en forma previa

los valores de corte del IRT en una muestra representativa de RN (11); a continuación, se implementó el protocolo IRT/IRT con la determinación en 2 muestras de sangre. Debido a la pérdida de pacientes para la toma de la segunda muestra de sangre (6%), se cambió el protocolo por IRT/PAP. Este protocolo determinó que si el resultado de la primera muestra mediante IRT era elevado; se procesaba en la misma muestra de sangre una determinación de los niveles de PAP. Este piloto progresivamente se amplió a la Región de Valparaíso. Si bien el protocolo IRT/PAP no es el mejor (sensibilidad y especificidad de 80%-85% y 100%; respectivamente pero similar al IRT/IRT), evita la pérdida de pacientes; siendo implementado en los países que no disponen de los estudios de determinación genética (3,12). Los protocolos que incluyen la determinación de DNA tienen niveles de sensibilidad y especificidad >95% y 100%, respectivamente (13). Dado que Chile no cuenta con estudios genéticos para todos los pacientes con FQ, estos deben ser financiados por cada familia según sus posibilidades económicas. El piloto mencionado logró alcanzar a >330.000 RN hasta Julio del 2020 con una incidencia de 1:15.000 y 1:4.500 RN vivos en la RM y Región de Valparaíso; respectivamente, lo que da cuenta de grandes diferencias interregionales a considerar para calcular la incidencia nacional, considerando el impacto de los pueblos originarios, la colonización e inmigración reciente.

Si bien el MINSAL ofreció la implementación de un programa nacional de TN IRT-PAP junto con una clasificación genética universal para los pacientes con FQ, sabemos el impacto negativo que representó la llegada del SARS-Cov-2 a nuestro país y el cambio en las prioridades sanitarias comprometidas. El éxito del programa nacional de vacunación contra el SARS-Cov-2 permitió la reducción significativa del número de casos activos y muertes relacionadas en sólo 5 meses, permitiendo crear una

ventana de esperanza para retomar nuestras agendas personales y colectivas en torno a la FQ. A la luz de los datos presentados, consideramos que este programa nacional impactará en forma positiva en la sobrevivencia de nuestros niños con FQ, alcanzando un diagnóstico durante el primer trimestre de la vida. Queremos alcanzar cifras internacionales, transformando una enfermedad crónica, multisistémica y letal en una oportunidad que permita llegar a la adultez, alcanzar una educación y trabajar para construir una familia con la mejor calidad de vida posible en los pacientes con diagnóstico de FQ en Chile ■

Dra. María Lina Boza  
Broncopulmonar Infantil  
Hospital Clínico San Borja Arriarán  
Encargada Proyecto Tamizaje Neonatal  
en Fibrosis Quística, MINSAL  
Email: bozaml@gmail.com

**La autora declara no presentar conflicto de interés.**

## REFERENCIAS

1. Castellani C. Newborn Screening for Cystic Fibrosis: Over the Hump, Still Need to Fine-Tune It. *Int J Neonatal Screen* 2020;6(3):57. doi: 10.3390/ijns6030057.
2. Schlüter DK, Southern KW, Dryden C, Diggle P, Taylor-Robinson D. Impact of newborn screening on outcomes and social inequalities in cystic fibrosis: a UK CF registry-based study. *Thorax* 2020;75(2):123-31. doi: 10.1136/thorax-jnl-2019-213179.
3. Scotet V, Gutierrez H, Farrell PM. Newborn Screening for CF across the Globe-Where Is It Worthwhile? *Int J Neonatal Screen* 2020;6(1):18. doi: 10.3390/ijns6010018.
4. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med* 2020;8(1):65-124. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
5. Boza ML, Melo J, Barja S, Codner E, Gomolan P, et al. Consenso chileno para la atención integral de niños y adultos con fibrosis quística. *Neumología Pediátrica* 2020 15 (4):429-83. doi.org/10.51451/np.v15i4.123.
6. Prosser R, Owen H, Bull F, Parry B, Smerkinick J, et al. Screening for cystic fibrosis by examination of meconium. *Arch Dis Child* 1974;49(8):597-601. doi: 10.1136/adc.49.8.597.
7. Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood-spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* 1979;1(8114):472-4. doi: 10.1016/s0140-6736(79)90825-0.
8. Schmidt M, Werbrouck A, Verhaeghe N, De Wachter E, Simoens S, et al. A model-based economic evaluation of four newborn screening strategies for cystic fibrosis in Flanders, Belgium. *Acta Clin Belg* 2020;75(3):212-20. doi: 10.1080/17843286.2019.1604472.
9. van der Ploeg CP, van den Akker-van Marle ME, Ver-nooij-van Langen AM, Elvers LH, Gille JJ, et al. CHOPIN study group. Cost-effectiveness of newborn screening for cystic fibrosis determined with real-life data. *J Cyst Fibros* 2015;14(2):194-202. doi: 10.1016/j.jcf.2014.08.007.
10. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HJM, Munk A, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 2018;17(2):153-78. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
11. Boza ML, Lobo G, Navarro S. Valores de tripsinógeno inmunorreactivo en sangre seca para tamizaje neonatal en Chile. *Neumol Pediatr* 2012;7(1):S:88.
12. Sarles J, Giorgi R, Berthézène P, Munk A, Cheillan D, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis: comparing the performances of IRT/DNA and IRT/PAP. *J Cyst Fibros* 2014;13(4):384-90. doi: 10.1016/j.jcf.2014.01.004.
13. Sommerburg O, Lindner M, Muckenthaler M, Kohlmueller D, Leible S, 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 Inher Metab Dis* 2010;33(Suppl 2):S263-71. doi: 10.1007/s10545-010-9174-7.