

Cribado neonatal de fibrosis quística

GLORIA GARCÍA HERNÁNDEZ

Unidad Multidisciplinaria de Fibrosis Quística. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.
ggarciah@salud.madrid.org

Introducción

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética grave, de herencia autosómica recesiva, más frecuente en las poblaciones de origen caucásico; su incidencia se sitúa entre 1/2.500 y 1/6.000 recién nacidos vivos. El gen responsable codifica para una proteína, regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), que se comporta como un canal para el cloro, situado en la membrana apical del epitelio secretor de las mucosas del aparato respiratorio, digestivo y reproductor, así como en las glándulas del sudor y la saliva. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la insuficiencia pancreática, la azoospermia obstructiva y las concentraciones elevadas de cloro y sodio en el sudor, que pueden llevar a situaciones de deshidratación o golpe de calor. Casi todos los pacientes presentan clínica

respiratoria y su gravedad determina el pronóstico vital, mientras que la insuficiencia pancreática aparece en el 85-90% de los casos¹.

Justificación del cribado neonatal de fibrosis quística

La implantación de un programa de cribado neonatal, para una determinada enfermedad, tiene como objetivo realizar un diagnóstico temprano de la misma, incluso antes de que aparezcan las primeras manifestaciones clínicas. Con ello se evitan diagnósticos tardíos o erróneos, se refuerza la confianza de los padres, se inicia precozmente el tratamiento adecuado y se proporciona consejo genético a la familia. Para que esté indicado el cribado neonatal de una determinada enfermedad, se debe cumplir una serie de criterios: *a)* que la enfermedad tenga una incidencia importante; *b)* que se disponga de un método de cribado simple y fácil de realizar; *c)* que este tenga un alto grado de sensibilidad y especificidad; *d)* que la relación coste-beneficio sea buena, y *e)* que la instauración precoz de un tratamiento modifique, de forma favorable, el curso de la enfermedad. Estos criterios se cumplen, en el caso de la FQ. Por ello, a finales de la década de los setenta, se iniciaron programas de cribado neonatal en algunos países. Francia fue el primero que, en 2002, adoptó el cribado en todo el territorio nacional. Al año siguiente, Australia, que había iniciado su programa de cribado en 1981, lo extendió a todo el país. En Estados Unidos, que fue pionero en este campo, se fue incorporando paulatinamente en los distintos estados y a finales del 2010 se realizaba en la práctica totalidad de los mismos.

En España, el cribado neonatal de la FQ se inició a finales de los noventa, siendo Cataluña y Castilla y León las primeras comunidades autónomas en llevarlo a cabo. En la actualidad, se practica en 11 comunidades. Durante este tiempo, se ha estudiado a más de 1,5 millón de recién nacidos y se han realizado más de 300 diagnósticos².

Hasta el momento, se han publicado diversos estudios que reflejan los resultados del seguimiento realizado a estos pacientes y que han resultado muy interesantes. En primer lugar, se ha podido disponer de cifras reales sobre la incidencia de la enfermedad en cada país. Esta difiere ampliamente. Así, en Europa, encontramos un caso por cada 25.000 recién nacidos en Finlandia, mientras que en Eslovenia tienen un caso por

Puntos clave

- El cribado neonatal de la fibrosis quística permite realizar el diagnóstico, antes de que se manifieste la clínica, e iniciar un tratamiento precoz.
- Los protocolos habitualmente empleados incluyen la determinación de tripsina inmunorreactiva (TIR) entre el 3.^{er} y 5.^º día de vida. Si está elevada, se realiza estudio genético (protocolo TIR/ADN) o se repite la determinación de TIR entre los 25-40 días de vida (protocolo TIR/TIR).
- La positividad del test del sudor, realizado en una unidad de referencia, confirma el diagnóstico.
- El seguimiento se hará en una unidad de referencia y conforme a las guías internacionales publicadas. Los lactantes con test del sudor dudosos también serán objeto de seguimiento y ulteriores pruebas diagnósticas.
- Los lactantes asintomáticos pueden tener una función pulmonar y una tomografía computarizada torácica anómalas.
- La implantación del cribado neonatal ha mejorado los resultados clínicos y ha disminuido la incidencia de la enfermedad.

cada 1.800. La mayoría de los países europeos presentan una incidencia intermedia: 1:2.381 en Reino Unido, 1:3.300 en Alemania, 1: 4.238 en Italia y 1:4.348 en Francia³. En poblaciones de origen no europeo, la incidencia es más baja, siendo extremo el caso de Japón, donde la FQ es excepcional. En España, los registros de las distintas comunidades proporcionan cifras que oscilan entre uno por cada 6.496 recién nacidos en Cataluña y uno por cada 4.500 en Castilla y León⁴.

El cribado neonatal también ha permitido conocer mejor la historia natural de la enfermedad.

Por ejemplo, se ha podido comprobar que a los 3 meses de vida ya se pueden detectar anomalías en las pruebas de función respiratoria. Así se ha visto que estos niños presentan un aumento de la capacidad residual funcional, mayor índice de aclaramiento pulmonar y flujos espiratorios más bajos⁵. Otros autores han detectado, mediante lavado broncoalveolar (LBA), *Pseudomonas aeruginosa* [*P. aeruginosa*] en el 15% de los niños, correlacionándose su presencia con el aumento de neutrófilos y de IL-8⁶. Incluso en niños sin síntomas respiratorios, se ha podido observar, en el LBA, la presencia de bacterias en el 21%, así como aumento de neutrófilos, de IL-8 y de elastasa neutrofílica. Además, mediante tomografía computarizada (TAC) del tórax se han detectado anomalías radiológicas en el 80% de los casos⁷. En otros estudios se ha encontrado, al año de vida, la presencia de bronquiectasias en el 27% y atrapamiento aéreo en el 49% de los lactantes⁸.

Por otra parte, se han publicado distintos artículos que encuentran que la evolución clínica es mejor en los pacientes con FQ diagnosticados por cribado. Aunque se han realizado pocos ensayos clínicos aleatorizados, parece que estos niños tienen un estado nutricional mejor que los diagnosticados por la clínica⁹. Los primeros trabajos observacionales ya apuntaban en esta dirección^{10,11}. Además, se ha visto que estos pacientes tienen menor tasa de colonización por *P. aeruginosa* y mejor función pulmonar^{12,13}. Por lo tanto, no es de extrañar que los niños FQ, diagnosticados por cribado, tengan mayor supervivencia^{14,15}, incluso con menor gasto sanitario, que los diagnosticados más tardíamente¹⁶.

Por todo lo tanto, en el momento actual, el cribado neonatal de FQ está plenamente justificado.

Técnicas y protocolos empleados

Durante los años sesenta, se empleó la detección de albúmina en el meconio como método de cribado. A finales de los setenta, se observó que los neonatos con FQ presentaban aumento de la tripsina inmunorreactiva (TIR) en sangre¹⁷. Al tratarse de una técnica fácil de realizar, fiable y con alta sensibilidad, se propuso su determinación, en la muestra de sangre de talón, para realizar el cribado neonatal de la enfermedad. Hay que señalar que los pacientes FQ con ileo meconial pueden tener niveles de TIR normales¹⁸. Por otra parte, factores como la prematuridad o la pertenencia a la raza negra pueden elevar los niveles de TIR en recién nacidos sanos^{19,20}. Lo mismo sucede en portadores de alguna mutación de FQ²¹.

El descubrimiento del gen de la FQ en 1989²², en el brazo largo del cromosoma 7 (7q31.2), ha proporcionado una herramienta de primer orden para realizar el diagnóstico,

como es el estudio de las mutaciones relacionadas con la enfermedad²³, de las que hasta el momento hay más de 1.800 descritas. El procedimiento resulta más caro que la determinación de la TIR, por lo que se recomienda realizarlo solo si esta última está elevada. Debe utilizarse un panel de estudio que incluya un número suficiente y representativo de las mutaciones más frecuentes en la población estudiada²⁴.

Menos extendida está la determinación, en la gota de sangre del talón, de la proteína asociada a la pancreatitis (*pancreatitis associated protein*). Se ha preconizado su inclusión, junto con la TIR, en los protocolos de cribado de FQ, evitando así la realización del estudio genético. Esto abarataría el precio del cribado, aunque disminuiría algo la especificidad^{25,26}. Dependiendo de la variabilidad genética de la población y de su capacidad económica, se han diseñado diversos programas de cribado neonatal. En todos los casos, se parte de la determinación de TIR en la muestra de sangre obtenida, por punción del talón del recién nacido, entre el 3.^{er} y 5.^º día de vida, que impregna la tarjeta correspondiente. Se recomienda realizar determinaciones seriadas en la población de estudio para situar el punto de corte de tal manera que se minimice el riesgo de falsos negativos. Si esta primera determinación de TIR resulta normal, el resultado es negativo y se comunica a la familia. En caso contrario, se sigue con alguno de los estos protocolos²⁷:

1. Tripsina inmunorreactiva/tripsina inmunorreactiva

Se realiza una segunda determinación de TIR entre los días 25 y 40 de vida. Si el resultado está dentro de los límites normales, el cribado se considera negativo. Si la TIR continúa elevada, se remite al niño a una unidad de referencia, para su valoración y la realización del test del sudor. Esta estrategia es más barata y no identifica portadores, aunque teóricamente podrían perderse sujetos que no acudieran a realizarse la segunda determinación.

2. Tripsina inmunorreactiva/ADN

En la misma muestra de sangre de talón, de aquellos niños que hayan presentado una primera TIR elevada, puede hacerse el estudio genético de mutaciones de la FQ. Con esta estrategia, aumentan la sensibilidad y especificidad. Por la frecuencia de la mutación F508del, en el norte de Europa, el panel de mutaciones empleado es inferior al de la zona mediterránea. Así, en España, esta mutación solo se encuentra en el 50% de los alelos estudiados. Además, existe una amplia variedad de mutaciones, producto de las corrientes migratorias históricas^{28,29}, que obliga a ampliar el panel de estudio. Si en el estudio genético se encuentra alguna mutación, el niño es remitido a una unidad de referencia. Si el estudio es negativo, se realiza la segunda determinación de TIR y, si continúa elevada, también se remite a la unidad de referencia. La decisión de adoptar un protocolo u otro estará en manos de las autoridades sanitarias de cada comunidad. El protocolo TIR/ADN tiene la ventaja de realizar el diagnóstico más rápidamente y no precisar una segunda muestra de sangre en muchos casos, aunque resulta más caro que el protocolo TIR/TIR³⁰.

La unidad de referencia debe ser una unidad multidisciplinaria, que cuente con personal experto en el diagnóstico y el seguimiento de la FQ. En ella se realizará

el diagnóstico definitivo de los niños derivados desde el programa de cribado neonatal. Para ello se practica un test del sudor, que se considera positivo si la concentración de cloro es igual o superior a 60 mmol/l. Dos pruebas positivas confirman el diagnóstico de FQ. Los valores situados entre 30 y 59 mmol/l se consideran dudosos, siendo necesario practicar otras pruebas complementarias y realizar un seguimiento clínico³¹. Hay que tener en cuenta que en los lactantes más pequeños, así como en los prematuros, la producción y la recogida del sudor pueden ser difíciles. Por ello se recomienda realizar la prueba a partir de la 2.^a-3.^a semana de vida y cuando el niño pesa más de 3 kg³².

Con los resultados del test del sudor y el estudio genético, se plantean las siguientes situaciones:

- Falso positivo: test del sudor normal y estudio genético negativo.
- Diagnóstico de FQ: test del sudor positivo y/o estudio genético con 2 mutaciones.
- Portador: test del sudor normal y estudio genético con una mutación.
- No concluyente: test del sudor con valores dudosos y detección de una o ninguna mutación en el estudio genético.

En este último grupo es aconsejable realizar un estudio genético ampliado y seguir al paciente, con repetición periódica de test del sudor^{33,34}. Tanto a los padres de los niños enfermos, como a los de los portadores, se les ofrece consejo genético. Esto probablemente ha contribuido al descenso de casos de FQ observado en países donde el cribado viene realizándose desde hace tiempo³⁵.

Tabla 1. Pruebas de función respiratoria en niños pequeños

Aspecto de la función pulmonar	Técnicas disponibles
Capacidad residual funcional	Pletismografía Dilución de helio Lavado de nitrógeno
Volúmenes pulmonares	Compresión torácica a volumen corriente Compresión torácica con insuflación previa Espirometría (adaptada)
Distensibilidad	Pletismografía Oscilometría Técnicas de oclusión
Otros	Análisis del volumen corriente Técnica de lavado en múltiples respiraciones Índice de aclaramiento pulmonar

Técnicas disponibles en lactantes (cursivas), preescolares (normal) y en ambos (negrita).

Protocolo de seguimiento

La Unidad Multidisciplinaria de FQ debe contar con protocolos de seguimiento para los lactantes diagnosticados por cribado neonatal. Como primer paso, se debe dar información a los padres sobre la enfermedad, el tratamiento y el pronóstico, proporcionando apoyo psicológico y despejando dudas³⁶. Es aconsejable realizar un test del sudor a los hermanos.

El programa de seguimiento incluye visitas periódicas y la realización de pruebas complementarias. Al principio, las visitas suelen realizarse mensualmente y a partir del 6.^º-8.^º mes, cada 2-3 meses, dependiendo de la evolución. En cada visita, se evaluará clínicamente al niño desde el punto de vista nutricional y para detectar precozmente las manifestaciones digestivas o respiratorias de la enfermedad³⁷. La realización de pruebas complementarias dependerá del estado del niño y del curso de la enfermedad. En general, en la primera visita se realiza analítica sanguínea y determinación de elastasa fecal para descartar la existencia de insuficiencia pancreática. En posteriores visitas, se seguirá el protocolo habitual de los pacientes FQ³⁸, ajustado a las necesidades de cada niño.

No hay consenso sobre el momento de realizar la primera radiografía de tórax y/o TAC torácica en un lactante asintomático, y varía, según las distintas unidades, desde momento del diagnóstico hasta los 12-24 meses. Existen menos dudas de si el paciente presenta reagudizaciones respiratorias. A la hora de practicar una TAC torácica, se recomienda emplear dosis bajas de radiación, hacerlo bajo sedación y realizar maniobras de inspiración y espiración para valorar la pequeña vía aérea^{39,40}.

Para realizar pruebas de función respiratoria en lactantes, se precisa disponer de equipos costosos y personal adiestrado, por lo que su práctica en estos niños suele tener fines de investigación. A partir de los 3-4 años, el niño suele colaborar lo suficiente para realizar espirometrías. En la tabla 1 se enumeran las técnicas disponibles para realizar las pruebas de función respiratoria en lactantes y en preescolares. Tampoco se suele realizar LBA de rutina, aunque en casos de reagudización respiratoria grave, con mala respuesta al tratamiento, podría estar indicado para precisar el diagnóstico microbiológico.

El tratamiento se realizará con enzimas pancreáticas, cuando exista insuficiencia pancreática, administrándose también vitaminas liposolubles y aportes extra de sales, especialmente en épocas de calor. En cuanto a la dieta, se aconseja la lactancia materna, introduciendo la alimentación complementaria según edad y realizando ajustes periódicos de enzimas y vitaminas.

Desde el punto de vista respiratorio, se recomienda iniciar la práctica de fisioterapia respiratoria y la administración de las vacunas correspondientes, según el calendario vacunal, sin olvidar la vacuna antineumocócica. También se recomienda la vacuna antigripal a los padres y familiares y a los lactantes a partir de los 6 meses. Aunque no existe una opinión unánime al respecto, podría considerarse la profilaxis frente al virus sincitial respiratorio con palivizumab durante la época epidémica⁴¹. La administración de medicación inhalada (broncodilatadores, corticoides) suele reservarse a los lactan-

tes con sibilancias de repetición, aunque no existen trabajos que avalen su eficacia. Respecto a los fármacos que mejoran el aclaramiento mucociliar, se ha visto que tanto el suero salino hipertónico⁴² como la dornasa alfa⁴³ son bien tolerados por los niños más pequeños, pero no se ha podido demostrar su eficacia a esta edad⁴⁴.

Para el control de la infección respiratoria en cada visita se obtiene una muestra de exudado faríngeo. En caso de reagudización respiratoria, se iniciará tratamiento antibiótico según el germe aislado en el último cultivo. Al principio, los niños se suelen colonizar por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), estando indicada la administración de antibióticos en caso de exacerbación respiratoria. Las guías de tratamiento británicas preconizan el uso de antibióticos por vía oral de forma profiláctica, administrando flucloxacilina desde el diagnóstico hasta los 3 años, pero no todos los grupos están de acuerdo con esta práctica⁴⁵. Otros autores, empleando cefalexina, observaron que efectivamente se retrasaba la colonización por *S. aureus*, pero aumentaba el número de pacientes colonizados por *P. aeruginosa* y no se observaba beneficio clínico⁴⁶. Otra alternativa sería la de administrar antibióticos frente a *S. aureus* durante 2-4 semanas, si este germe se aísla en el cultivo de exudado faríngeo. Sí hay acuerdo en tratar el primer aislamiento de *P. aeruginosa*, habiéndose publicado diferentes protocolos terapéuticos. En el de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica, se preconiza la administración de ciprofloxacino por vía oral durante 3 semanas y colistina o tobramicina inhaladas de forma continua. Si al cabo de un mes de tratamiento el cultivo sigue siendo positivo, se continúa con la terapia inhalada y se administra un nuevo ciclo de ciprofloxacino por vía oral. Si no se consigue negativizar el cultivo, se puede administrar un nuevo ciclo de antibióticos anti-*Pseudomonas*, por vía intravenosa, y se mantiene el tratamiento inhalado durante 6-12 meses hasta obtener 3 cultivos negativos, en muestras tomadas con 1-2 meses de intervalo⁴⁷. Si al cabo de este tiempo no se ha negativizado el cultivo, se considera que la colonización se ha cronificado. Otros autores han conseguido buenas tasas de erradicación empleando solo tobramicina inhalada durante 28 días⁴⁸. Con la política de erradicación, se eleva la edad en la que se produce la colonización definitiva y disminuye la prevalencia de la infección crónica⁴⁹. Se han realizado ensayos clínicos, administrando antibióticos anti-*Pseudomonas* de forma profiláctica, pero por ahora no han demostrado su eficacia⁵⁰.

Como resumen, cabe resaltar el avance que ha supuesto la implantación del cribado neonatal de la FQ en las distintas comunidades. A las ventajas innegables de realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad e iniciar un tratamiento adecuado, incluso antes de que la clínica sea manifiesta, se une la posibilidad de estudiar mejor la enfermedad desde el principio. En este sentido, se han diseñado distintas líneas de investigación que se podrían resumir en los siguientes puntos:

- Profundizar en el conocimiento de los mecanismos patogénicos de la FQ en sus fases iniciales.
- Conocer mejor la historia natural de la enfermedad pulmonar y detectar cambios precoces producidos por los mecanismos de la inflamación y de reparación, así como la

influencia que en estos procesos puedan ejercer los distintos gérmenes que habitualmente colonizan la vía aérea de estos pacientes.

- Encontrar biomarcadores que señalen cambios patológicos y sirvan para evaluar los resultados clínicos obtenidos tras el tratamiento oportuno.
- Evaluar la respuesta al tratamiento dependiendo del genotipo del paciente, para poder diseñar tratamientos individualizados y más eficaces.

Por todo ello, es deseable que el cribado neonatal se generalice y que se potencie la investigación en este campo.

Bibliografía



- Importante ● ● Muy importante
- Epidemiología
- Metanálisis
- Ensayo clínico controlado

1. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr*. 2008;153:S4-14.
2. Gartner S, Cobos N. Cribado neonatal. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. *Tratado de fibrosis quística*. Editorial Justin SL. Madrid:2012. p. 125-36.
3. Colombo C, Littlewood J. The implementation of standards of care in Europe: State of the art. *J Cyst Fibros*. 2011;10 Suppl 2:S7-15.
4. Gartner S, Cobos N. Cribado neonatal para la fibrosis quística. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:481-2.
5. ● ● 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;67:874-81.
6. ● ● Belessis Y, Dixon B, Hawkins G, Pereira J, Peat J, MacDonald R, et al. Early cystic fibrosis lung disease detected by bronchoalveolar lavage and lung clearance index. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:862-73.
7. Sly PD, Brennan S, Gangell C, de Klerk N, Murray C, Mott L, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:146-52.
8. ● ● Hall GL, Logie KM, Parsons F, Schulzke SM, Nolan G, Murray C, et al. Air trapping on chest CT is associated with worse ventilation distribution in infants with cystic fibrosis diagnosed following newborn screening. *PLoS One*. 2011;6:e23932.
9. Southern KW, Mérelle MM, Dankert-Roelse JE, Nagelkerke AD. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;21:CD001402.
10. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. *Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group*. *Pediatrics*. 2001;107:1-13.
11. Koscik RL, Lai HJ, Laxova A, Zaremba KM, Kosorok MR, Douglas JA, et al. Preventing early, prolonged vitamin E deficiency: an opportunity for better cognitive outcomes via early diagnosis through neonatal screening. *J Pediatr*. 2005;147 3 Suppl:S51-6.
12. 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;96:1118-23.
13. 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:e348-55.
14. Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. *J Pediatr*. 2005;147 3 Suppl:S57-63.
15. Grosse SD, Rosenfeld M, Devine OJ, Lai HJ, Farrell PM. Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival. A systematic review and analysis. *J Pediatr*. 2006;149:362-6.
16. Sims EJ, Clark A, McCormick J, Mehta G, Connell G, Mehta A. United Kingdom Cystic Fibrosis Database Steering Committee. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics*. 2007;119:19-28.

17. Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet*. 1979;1:472-4.
18. Munck A, Dhondt JL, Sahlér C, Roussey M. Implementation of the French nationwide cystic fibrosis newborn screening program. *J Pediatr*. 2008;153:228-33.
19. Korzeniewski S, Young WI, Hawkins C, Cavanagh K, Nasr SZ, Langbo C, et al. Variation in immunoreactive trypsinogen concentrations among Michigan newborn screening. *Pediatr Pulmonol*. 2001;46:125-30.
20. Kloosterboer M, Hoffman G, Rock M, Gershon W, Laxova A, Li Z, et al. Classification of laboratory and clinical variables that influence cystic fibrosis newborn screening with initial analysis of immunoreactive trypsinogen. *Pediatrics*. 2009;123:e338-46.
21. Castellani C, Picci L, Scarpa M, Dechechci MC, Zanolla L, Assael BM, et al. Cystic fibrosis carriers have higher neonatal immunoreactive trysinogen values than not carriers. *Am J Med Genet A*. 2005;135:142-4.
22. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification or the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*. 1989;245:1059-65.
23. Comeau AM, Parad RB, Dorkin HL, Dovey M, Gerstle R, Haver K, et al. Population-based newborn screening for genetic disorders when multiple mutation DNA testing incorporated: a cystic fibrosis newborn screening model demonstrating increased sensitivity but more carrier detections. *Pediatrics*. 2004;113:1573-81.
24. Dequeker E, Stuhrmann M, Morris MA, Casals T, Catellani 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;17:51-65.
25. Sommerburg O, Lindner M, Muchenthaler M, Kohlmueller 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 (IPT/PAP) as strategy that does not involve DNA testing in a Northern European population. *J Inher Metab Dis*. 2010;33 Suppl 2:S263-71.
26. Vernooy-van Langen AM, Loerber 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.
27. Southern KW, Munck A, Pollitt R, Travers 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.
28. Bobadilla JL, Maciel M Jr, Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations-correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat*. 2002;19:575-606.
29. Pérez MM, Luna MC, Pivetta OH, Keyeux G. CFTR gene analysis in Latin American CF patients: heterogeneous origin and distribution of mutations across the continent. *J Cyst Fibros*. 2007;6:194-208.
30. Wells J, Rosenberg M, Hoffman G, Anstead M, Farrell PM. A decision-tree approach to cost comparison of newborn screening strategies for cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2012;129:e339-47.
31. Mayell SJ, Munck A, Craig JV, Sermet I, Broenlee KG, Schwartz MJ, et al. A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2009;8:71-8.
32. Green A, Kirk J; Guidelines Development Group. Guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis. *Ann Clin Biochem*. 2007;44:25-34.
33. Borowitz D, Parad R, Shap 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 years of life and beyond. *J Pediatr*. 2009;155 6 Suppl:S106-16.
34. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse S, Duff A, Farrell M. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros*. 2009;8:153-73.
35. Massie J, Curnow L, Gaffney L, Carlin J, Francis I. Declining prevalence of cystic fibrosis since the introduction of newborn screening. *Arch Dis Child*. 2010;95:531-3.
36. Farrell MH, Christopher SA, Thlaczek A, Kennedy-Parker K, La Pean A, Eskra K, et al. Improving communication between doctors and parents after newborn screening. *WMJ*. 2011;110:221-7.
37. Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW. European Cystic Fibrosis Society (ECFS). Neonatal Screening Working Group Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J Cyst Fibros*. 2010;9:323-9.
38. García Hernández G, Matínez Martínez MT. Protocolo de control y seguimiento. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. *Tratado de fibrosis quística*. Editorial Justim SL. Madrid:2012; p. 139-147.
39. Sanders DB, Li Z, Rock MJ, Brody AD, Farrell PM. The sensitivity of lung disease surrogates in detecting chest CT abnormalities in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47:567-73.
40. Sanders DB, Li Z, Brody AS, Farrell PM. Chest computed tomography scores of severity are associated with future lung disease progression in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:816-21.
41. Robinson KA, Odellola OA, Saldanha JJ, McKoy NA. Palivizuman for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD0007753.
42. Rosenfeld M, Davis S, Brumback L, Daniel S, Rowbotham R, Johnson R, et al. Inhaled hypertonic saline in infants and toddlers with cystic fibrosis: short-term tolerability, adherence, and safety. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46:666-71.
43. Berger MT, Wiel E, Tiddens HA, Merkus PJ, Hop WC, de Jongste JC. DNase in stable cystic fibrosis infants: a pilot study. *J Cyst Fibros*. 2003;2:183-8.
44. Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L, Daniel S, Rowbotham R, McNamara S, et al. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307:2269-77.
45. Smyth A. Prophylactic antibiotics in cystic fibrosis: a conviction without evidence? *Pediatr Pulmonol*. 2005;40:471-6.
46. Stutman HR, Lieberman JM, Mussbaum E, Marks MI. Antibiotic prophylaxis in infants and young children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *L Pediatr*. 2002;140:299-305.
47. Barrio Gomez de Agüero MI, García Hernández G, Gartner S y Grupo de Trabajo de Fibrosis Quística. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística. *An Pediatr (Bar)*. 2009;71:250-64.
48. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G, the ELITE study group. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax*. 2010;65:286-91.
49. Davidson A, Chilvers M, Liliquist Y. Effects of a *Pseudomonas aeruginosa* eradication policy in a cystic fibrosis clinic. *Curr Opin Pul Med*. 2012;18:615-21.
50. Tramper-Stranders G, Wolfs T, van Haren Norman S, van Allderden W, Nagelekerke Ad, Nuijsink M, et al. Controlled trial of cycled antibiotic prophylaxis to prevent initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2010;65:915-20.

Bibliografía recomendada

Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse S, Duff A, Farrell M. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros*. 2009;8:153-73.

Consenso europeo sobre cribado neonatal donde se recogen los pasos a realizar.

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;67:874-81.

Realización de pruebas de función respiratoria en 75 lactantes con fibrosis quística de 3 meses y en 53 controles sanos: demostrando que los primeros ya presentaban afectación respiratoria.

Ramsey BW, Banks-Schlegel S, Accurso FJ, Boucher RC, Cutting GR, Engelhardt JF, et al. Future directions in early cystic fibrosis lung disease research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:887-92.

Puesta al día de lo aprendido hasta ahora con el cribado neonatal y propuesta de líneas de investigación futuras.

Wagener JS, Zemanick ET, Sontag MK. Newborn screening for cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24: 329-35.

Revisión sistemática y actualizada del tema, con especial referencia a los resultados falsos positivos y negativos.