

El significado de diagnóstico “precoz” en la nueva era de tratamiento de la fibrosis quística

En 1970, un importante investigador clínico pionero en la fibrosis quística (FQ), el Dr. Harry Shwachman, descubrió una ventaja muy significativa de supervivencia para pacientes FQ diagnosticados antes de los 3 meses de edad si su salud era lo suficientemente buena para evitar la hospitalización inicial¹. En aquella época, su artículo publicado en *Pediatrics* era estimulante y excepcionalmente fascinante ya que demostraba resultados mucho mejores en el grupo de diagnóstico precoz sin ni siquiera publicar análisis estadísticos. En consecuencia, este investigador afirmaba que diagnóstico “precoz” significaba la identificación de los pacientes FQ a los 3 meses de edad. Por otra parte, reconocía que esto sería imposible sin un cribado del recién nacido. Recuerdo vívidamente que, en el año 1975, en la reunión sobre diagnóstico de la FQ, celebrada en la National Academy of Sciences², mientras estaba sentado junto a Harry, éste argumentaba convincentemente que el cribado del recién nacido era el método para descubrir a los pacientes potenciales con FQ para las pruebas del sudor confirmatorias, más que los métodos tradicionales de reacción a los signos/síntomas de enfermedad. Hoy, tres décadas más tarde, Sims et al³ han redefinido el significado de diagnóstico “precoz” para niños con FQ. Aprovechando las ventajas de la base de datos de FQ del Reino Unido (registro) y prestando atención a los homocigotos para la mutación F508 delta emparejados, en su estudio bien diseñado demuestran convincentemente que el diagnóstico clínico después de los dos meses de edad se asocia con peores resultados (pruebas de desnutrición más grave) y una mayor carga del tratamiento; es probable que esto último se asocie con una menor calidad de vida, en particular puesto que el tratamiento de la FQ puede ser peor que la propia enfermedad. Esta investigación se suma a los excelentes descubrimientos del equipo del Dr. Anil Mehta y desarrolla las observaciones previas procedentes de muchas regiones que demostraron que tanto los signos y síntomas pulmonares como los gastrointestinales y nutricionales de FQ se desarrollan mucho antes de lo que se predecía originalmente, es decir, a los dos meses de edad⁴⁻⁷.

El artículo de Sims et al³ también demuestra que hemos entrado claramente en una nueva era de tratamiento de la enfermedad, hecho posible por el diagnóstico precoz sistemático a través del cribado del recién nacido. Esta nueva era se caracteriza por una mejor estrategia de tratamiento clínico en la que la prevención en poblaciones presintomáticas se ha convertido en la característica predominante más que la estrategia tradicional de intervenciones después de que la enfermedad se haya desarrollado. Como señalan Sims et al³, la nueva estrategia

es proactiva más que reactiva, y se traduce en un tratamiento más individualizado. En relación con esto, parece sorprendente que en el Reino Unido la estrategia terapéutica continúe incorporando un tratamiento diario para la infección por *Staphylococcus aureus*⁸ (flucloxacilina oral), en particular cuando tantos estudios demuestran que aumenta el riesgo de que el paciente adquiera una infección por *Pseudomonas aeruginosa*^{9,10}.

Esta nueva era también se caracteriza por un tratamiento predominantemente ambulatorio más que por hospitalizaciones recurrentes, y una filosofía fundamentalmente profiláctica en la que el tratamiento clínico sistemático trata de prevenir tanto la desnutrición como la infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*. Deseo destacar que esto no significa necesariamente más tratamiento sino un tratamiento más apropiado y potencialmente menos carga terapéutica para el niño y sus padres. La nueva era también debería asociarse con beneficios económicos relacionados con el menor número de hospitalizaciones y menos tratamientos de coste relativamente elevado como los antibióticos intravenosos. Por último, todos esperamos que una estrategia terapéutica molecular dirigida a mejorar la función del canal del cloro sea preventiva para la propia enfermedad pulmonar de la fibrosis quística.

Finalmente, uno puede preguntarse por qué no se efectúan cribados sistemáticos del recién nacido en busca de FQ en un mayor número de regiones del mundo occidental utilizando las excelentes pruebas disponibles y siguiendo las recomendaciones de los CDC¹¹ (<http://www.cdc.gov.mmwr>). Sims et al³ destacan que “los responsables de la política han utilizado ampliamente el razonamiento de que el cribado en busca de FQ no es beneficioso porque la función pulmonar no es mejor en pacientes con fibrosis quística con independencia de que hayan sido sometidos a un cribado al nacer”. De hecho, no les falta razón en que es uno de los problemas que prevalecen pero, por desgracia, los que desean identificar una mejor función pulmonar en niños con FQ diagnosticada a través del cribado no han reconocido dos consideraciones importantes, a saber, que 1) las pruebas de función pulmonar no son sensibles ni fiables en niños pequeños con la enfermedad¹² y 2) en la FQ el curso de la enfermedad pulmonar está influido considerablemente por numerosos factores/exposiciones posnatales que parecen ser determinantes muchos más potentes que la edad en el momento del diagnóstico¹³.

Puesto que incluso el mejor pediatra general considerara imposible diagnosticar la FQ sistemáticamente antes de los dos meses de edad sin un cribado del recién nacido, es indispensable que todas las regiones con una inci-

dencia sustancial de la enfermedad procedan a implementar los programas de cribado según lo recomendado por el reciente informe del ACMG/MCHB-HRSA¹⁴ (<http://www.mchb.hrsa.gov/screening/>). Sin embargo, como se ha destacado en otras publicaciones, "una implementación excelente es clave para garantizar más beneficios que efectos perjudiciales"¹⁵ para todos los recién nacidos sometidos a un cribado y, en particular, en busca de FQ. Para ser sinceros, todos los niños con FQ merecen la oportunidad de un diagnóstico precoz, es decir, es claramente en su beneficio y Sims et al³ demuestran concluyentemente que "precoz" significa menos de dos meses de edad. El Dr. Harry Shwachman estaría encantado con esta confirmación de sus convicciones y las grandes ventajas que la nueva era confiere para niños con la enfermedad.

PHILIP M. FARRELL, MD, PhD

Department of Pediatrics and Population Health Sciences,
University of Wisconsin School of Medicine and Public Health,
Madison, Wisconsin, Estados Unidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shwachman H, Redmond A, Khaw KT. Studies in cystic fibrosis. Report of 130 patients diagnosed under 3 months of age over a 20-year period. *Pediatrics*. 1970;46:335-43.
2. Report of the committee for a study for evaluation of testing for cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1976;88(4 pt 2):711-50.
3. Sims EJ, Clark A, McCormick J, et al. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics*. 2007;119:19-28.
4. Sokol RJ, Reardon MC, Accurso FJ, et al. Fat-soluble-vitamin status during the first year of life in infants with cystic fibrosis identified by screening of newborns. *Am J Clin Nutr*. 1989;50:1064-71.
5. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, 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.
6. Waters DL, Wilcken B, Irwig L, et al. Clinical outcomes of newborn screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;80:F1-7.
7. Siret D, Bretaudeau G, Branger B, et al. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis (CF) screened neonatally to that of CF diagnosed from clinical symptoms: a 10-years retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol*. 2003;35:342-9.
8. Littlewood JM, Bevan A, Connett G, et al. Antibiotic treatment for cystic fibrosis: Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. 2.^a ed. Bromley, Kent, Reino Unido: Cystic Fibrosis Trust; 2002.
9. Kosorok MR, Jalaluddin M, Farrell PM, et al. Comprehensive analysis of risk factors for acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1998;26:81-8.
10. Stutman HR, Lieberman JM, Nussbaum E, Marks MI; Antibiotic Prophylaxis in Cystic Fibrosis Study Group. Antibiotic prophylaxis in infants and young children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2002;140:299-305.
11. Grosse SD, Boyle CA, Botkin JR, et al. Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *MMWR Recomm Rep*. 2004;53(RR-13):1-36.
12. Farrell PM, Li Z, Kosorok MR, et al. Longitudinal evaluation of bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36:230-40.
13. Farrell PM, Li Z, Kosorok MR, et al. Bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis after early or delayed diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:1100-8.
14. US Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Maternal and Child Health Bureau. Newborn Screening: Toward a uniform screening panel and system: report for public comment [consultado 25/10/2006]. Disponible en: www.mchb.hrsa.gov/screening
15. Farrell MH, Farrell PM. Newborn screening for cystic fibrosis: ensuring more good than harm. *J Pediatr*. 2003;143:707-12.