



MESA 1

Cribado neonatal en la Comunidad de Castilla y León

C. Calvo Romero

Hospital Clínico, Valladolid, España

Desde que en 2000 la ECCACF (European Concerted Action on Cystic Fibrosis) estableciera los criterios para el diagnóstico de la fibrosis quística (FQ), se incluyen, entre ellos, los requisitos para el cribado neonatal de la FQ.

Actualmente, el cribado neonatal de FQ está universalizado en varios países europeos, como Francia, Reino Unido, Italia o Austria. En EE.UU., todos los estados, excepto Texas, lo han incorporado a sus programas de cribado neonatal.

El método de estudio de mutaciones dependerá del *background* genético de la población que se pretende estudiar. Así, la frecuencia de la mutación mayoritaria y la heterogeneidad de la población en las regiones de Asturias, Cantabria y el País Vasco permite alcanzar holgadamente el 80% de los alelos mutantes con alguno de los kits comerciales (Innolipa®, Cystic fibrosis genotyping assay de Abbott®). Este nivel del 80% fue propuesto por la ECCACF (European Concerted Action on Cystic Fibrosis) como el mínimo para acometer un programa de cribado de FQ, ya que mantendría el número de falsos negativos en un asumible 4%. Por el contrario, las demás poblaciones españolas estudiadas muestran una frecuencia de la p.F508del menor, en un rango que oscila entre el 45 y el 65% de los alelos mutados en un gradiente noroeste-sureste. En estas áreas, se requiere otro tipo de abordaje independiente o añadido al uso de los kits comerciales, que permita alcanzar el mínimo del 80% de alelos identificados.

El método de estudio más utilizado ha sido el de rastreo de mutaciones mediante electroforesis en gel en gradiente desnaturalizante (DGGE). Este método separa los fragmentos por sus temperaturas de *melting*, es decir, es capaz de separar fragmentos con el mismo tamaño pero diferente secuencia, y es particularmente eficaz en heterocigotos, ya que los heterodúplexes tienen siempre una temperatura de *melting* menor que el de cualquiera de los alelos.

Este método permite hacer análisis múltiples, incluyendo hasta 3 exones por estudio.

Los exones a incluir en el análisis dependerán del espectro de mutaciones de la población a estudio. En nuestro caso (Castilla y León), al estudio de la p.F508del añadimos el de los exones 7, 11, 12, 14b y 17b para alcanzar algo más del 83% de los alelos mutantes. Sin embargo, este protocolo ha ido cambiando a lo largo de los casi 10 años en que se viene realizando el cribado en nuestra Comunidad en virtud de los datos disponibles. Probablemente, el protocolo deba ajustarse nuevamente en los próximos años, debido a la progresiva aparición de nuevas mutaciones procedentes de población inmigrante.

El método de rastreo de mutaciones mediante DGGE, probablemente, vaya a ser sustituido progresivamente por el análisis de *melting* de alta resolución (HRM). Igual que en el DGGE, la sensibilidad del método aumenta sensiblemente utilizando heterocigotos.

Resultados

Realizados por el Laboratorio de Cribado del Instituto de Biología y Genética Molecular (Universidad de Valladolid/CSIC) por los doctores Juan José Tellería y María Jesús Alonso. Tiempo de estudio: 10 años (tabla I).

Conclusiones

El objetivo central de cualquier programa de cribado es proporcionar ventajas en el tratamiento de la enfermedad, a consecuencia del diagnóstico precoz, con un mínimo daño para el niño y para la comunidad.

Los estudios de que se dispone demuestran que los daños del cribado son escasos y que el coste económico del programa es asumible, incluso rentable. Los daños psicológicos

Tabla I Resultados del cribado neonatal de fibrosis quística en la Comunidad de Castilla y León (1999-2008)

Año	RN	IRT	FQ	Portadores
1999	17.128	141	5	1
2000	17.698	97	2	8
2001	17.380	146	5	10
2002	17.835	195	5	9
2003	18.395	210	3	15
2004	18.900	150	4	10
2005	19.049	169	7	11
2006	19.431	159	2	11
2007	19.743	159	6	12
2008	21.031	203	4	8
Total	186.590	1.629	43	96

a portadores o sus padres, así como los derivados de la existencia de falsos positivos, son claramente dependientes del método de cribado utilizado. Seguramente no existe un método óptimo que pueda ser utilizado en todas las áreas, pero

sin duda los resultados de los programas existentes, así como de otros nuevos, proporcionarán argumentos para mejorar las estrategias utilizadas en el cribado neonatal de fibrosis quística.