

Cribado neonatal de la fibrosis quística

JUAN JOSÉ TELLERÍA, MARÍA JESÚS ALONSO Y ALFREDO BLANCO

Área de Pediatría. Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM). Universidad de Valladolid. Valladolid. España.
telleria@med.uva.es; malonso@ibgm.uva.es; ablanco@ped.uva.es

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad multisistémica ocasionada por la alteración funcional de una proteína, CFTR, que actúa en el canal del ion cloro (fig. 1). La mutación más frecuente del gen que codifica esta proteína es una delección que actualmente recibe el nombre F508del, aunque es más conocida como $\Delta F508$. En poblaciones españolas, su frecuencia relativa varía desde el 50% en las regiones mediterráneas hasta cerca del 80% en el norte peninsular^{1,2}. Este gradiente geográfico norte-sur es paralelo al que también se puede observar en el continente europeo. El patrón de herencia es autosómico recesivo y la frecuencia de la FQ en la población caucásica es bastante variable. En los países de Europa occidental esta incidencia oscila entre 1/2.000 y 1/5.000 niños. En Castilla y León padece la enfermedad aproximadamente uno de cada 3.000-3.500 niños, lo que implica que 1/28-30 individuos son portadores de la mutación.

Puntos clave

- En la fibrosis quística (FQ) se reúnen los criterios y las condiciones que habitualmente se requieren para justificar la realización de un programa de cribado neonatal sistemático.
- La precocidad de la manifestación, la inespecificidad de los síntomas de inicio y la gravedad de la evolución son circunstancias que recomiendan la aplicación de un cribado neonatal de la FQ.
- La combinación de la determinación de tripsina inmunorreactiva (TIR) seguida del estudio de las mutaciones genéticas en los casos con TIR elevada es una técnica fiable para el cribado neonatal de FQ.
- No hay casos de FQ típica que no se hayan detectado en el cribado neonatal, pero esto se está consiguiendo a costa de un elevado número de casos falsos positivos.
- Sería deseable encontrar algún parámetro o sistemática de actuación que proporcione una menor incidencia de casos falsos positivos, sin el riesgo de que enfermos de FQ escapen al cribado.

Desde el punto de vista de la morbilidad y de la mortalidad, la afectación más grave corresponde al aparato respiratorio, donde aparece obstrucción bronquial secundaria al aumento de viscosidad de las secreciones. Asimismo ocurren infecciones de repetición debidas a diferentes patógenos, de las cuales son de especial importancia y prácticamente patognomónicas las causadas por *Pseudomonas aeruginosa*. A causa de las infecciones y de la colonización bacteriana, la función respiratoria de los enfermos se va deteriorando de forma progresiva. En la esfera digestiva, la principal afectación corresponde a la función pancreática exocrina, que se halla muy disminuida en el 85% de los enfermos. La esperanza de vida de los enfermos de FQ se ha incrementado sustancialmente en las últimas décadas. En los años cuarenta la supervivencia media era de 2 años de vida, mientras que actualmente supera los 30 años. Al inicio, los signos y síntomas de la enfermedad pueden parecerse a los de otras enfermedades, lo que frecuentemente retrasa el diagnóstico correcto³.

Cribado neonatal de la fibrosis quística

Los criterios que debe reunir una determinada enfermedad para que sea incluida en un programa de cribado neonatal ya se establecieron en la década de los sesenta. Con posterioridad, en 1998, fueron revisados por Wilson y Jungner⁴, y más recientemente por el National Screening Committee del Reino Unido⁵ (tabla 1). En el caso concreto de la FQ⁶, el cribado neonatal está justificado si se demuestra que el diagnóstico temprano de la enfermedad mejora las expectativas del niño y compensa el coste del programa. En los últimos años, han sido numerosos los estudios publicados que defienden la implantación de programas de este tipo, en los cuales se han valorado diversos criterios, como la mejoría de la supervivencia⁷, de la función pulmonar^{8,9}, del estado nutricional y del crecimiento¹⁰, o la reducción de la mortalidad¹¹, de la frecuencia de infecciones por *P. aeruginosa*¹², del coste terapéutico e incluso el descenso de la incidencia de nuevos casos¹³⁻¹⁵ (tabla 2).

Los programas de cribado neonatal de la FQ se empezaron a desarrollar hace casi 30 años¹⁶. Las muestras biológicas empleadas al principio incluyeron meconio, heces, saliva y recortes de uñas. En 1979 se introdujo la determinación de tripsinógeno inmunorreactivo (TIR) en las mismas manchas de sangre recogidas en papel absorbente usadas para el test de

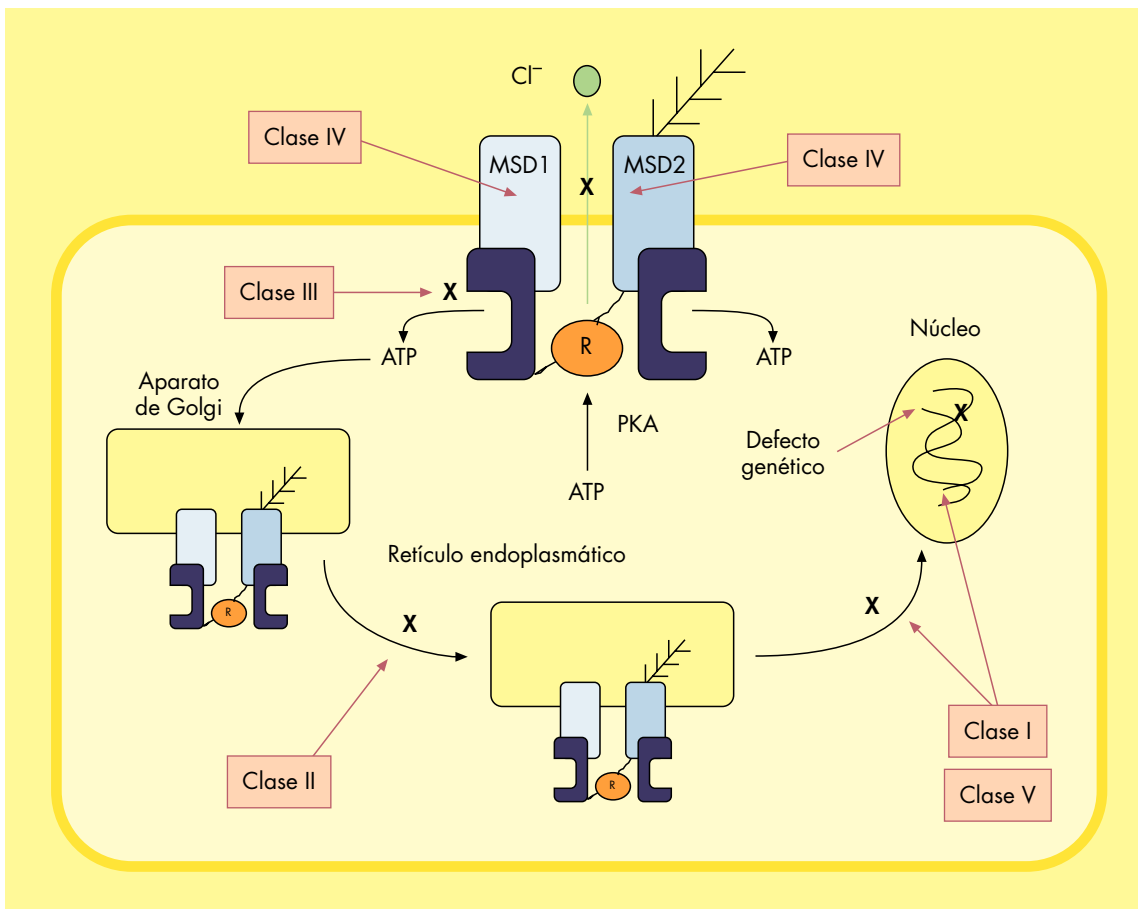


Figura 1. Biosíntesis y función de CFTR en una célula epitelial y mecanismos de disfunción asociados a las diferentes clases de mutaciones.

Guthrie¹⁷. Aunque luego se propusieron otras determinaciones como la lipasa o la proteína asociada a pancreatitis¹⁸, el análisis de TIR continúa siendo la prueba más usada. Si bien el estudio de la proteína asociada a pancreatitis es una potencial alternativa o complemento al TIR, todavía hay poca experiencia en su uso.

Los programas de cribado neonatal de la FQ basados únicamente en las concentraciones de TIR presentaron un bajo poder discriminador. Al identificarse el gen *CFTR*, se empezaron a ensayar las primeras estrategias en 2 fases: a) determinación de TIR, y b) estudio genético en los casos con TIR elevada¹⁹⁻²¹. En el III Encuentro Internacional de Cribado Neonatal celebrado en Boston en 1996 se recomendó esta estrategia combinada, basada en la detección de TIR seguida del estudio de mutaciones en *CFTR* de las muestras

Tabla 1. Condiciones requeridas para realizar un programa de cribado neonatal a la población general

- Que sea una enfermedad grave
- Que se disponga de una técnica de cribado sensible y específica
- Que exista un tratamiento eficaz
- Que sea bien aceptado por la población
- Que el cribado mejore las expectativas de los enfermos
- Que el programa sea asumible económicamente

positivas. Este proceder disminuye sensiblemente el porcentaje de falsos casos positivos y además permite realizar todo el estudio con la misma muestra de sangre en papel absorbente. El protocolo que utilizamos en nuestro laboratorio para el diagnóstico neonatal de la FQ se basa en el propuesto por la European Concerted Action on Cystic Fibrosis (ECACF) en el año 2000²² (fig. 2). Consiste en el estudio secuencial de TIR y rastreo de mutaciones en *CFTR* hasta alcanzar al menos el 80% de los alelos mutantes FQ en la población motivo del programa.

Estudio del tripsinógeno inmunorreactivo

El TIR se cuantifica en las muestras de sangre embebidas en papel absorbente que se usan para el resto de las determinaciones incluidas en el programa de cribado neonatal (hormo-

Tabla 2. Beneficios potenciales que tiene el diagnóstico temprano de la fibrosis quística

- Disminución de los ingresos hospitalarios
- Menor afectación pulmonar
- Retraso de la colonización por *Pseudomonas*
- Mejoría del estado nutricional
- Otros beneficios: prevención de complicaciones tempranas y mejora de la credibilidad del sistema sanitario

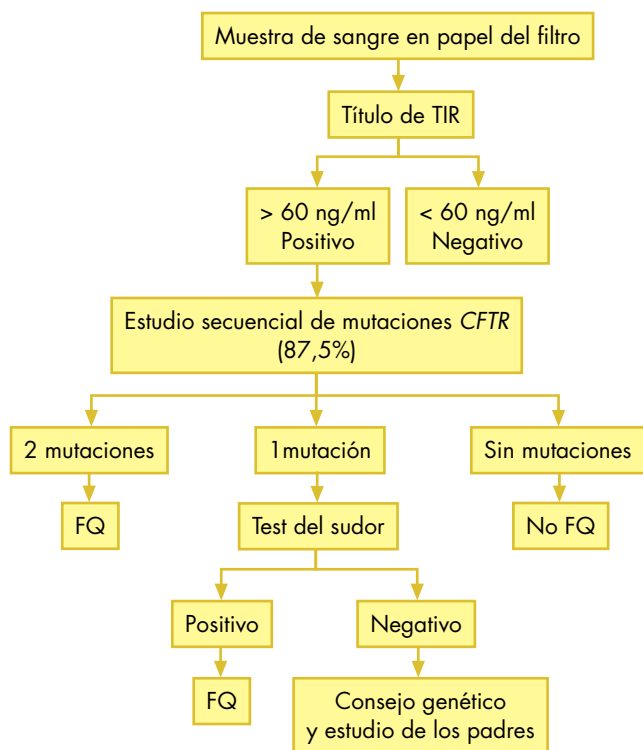


Figura 2. Esquema de protocolo seguido en el programa de cribado neonatal.
TIR: tripsinógeno inmunorreactivo; FQ: fibrosis quística.

na tirotrona y fenilalanina). El método utilizado es el Auto-DELFLIA[®] Neonatal IRT (Wallac Oy, Turku, Finlandia). Nosotros consideramos positivas las muestras con concentraciones de TIR superiores a 60 ng/ml, siguiendo las instrucciones del fabricante. Hay otros protocolos que realizan un doble estudio de TIR, el inicial y otro entre la tercera y quinta semanas de vida, previo al análisis de las mutaciones, pero este sistema tiene el problema de que algunos enfermos de FQ ya muestran títulos normales de TIR en el momento de hacer la segunda determinación²³.

Estudio de mutaciones en el gen *CFTR*

La ECACF recomienda que el estudio genético sea capaz de identificar al menos el 80% de los cromosomas portadores de mutaciones, lo que supone identificar al menos una mutación en el 96% de los pacientes (tabla 3). Para alcanzar esta tasa de mutaciones detectadas, necesitamos conocer previamente cuáles son las mutaciones de FQ más habituales en la población objeto del estudio, ya que las frecuencias de cada una de ellas varía de una región a otra, como ya se ha comentado. Basándonos en un estudio previo de frecuencias²⁴, diseñamos un protocolo adaptado a las características de la población de Castilla y León²⁵.

Una vez extraído el ADN utilizando Chelex 100²⁶ seguimos el siguiente protocolo:

1. Detección de la mutación F508del mediante reacción en cadena de la polimerasa de un fragmento del exón 10 del gen *CFTR* y electroforesis en gel de poliacrilamida al 8%. En

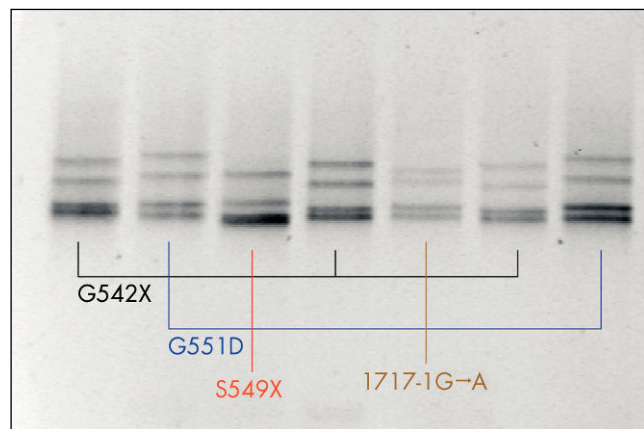


Figura 3. Mutaciones en el exón 11 de *CFTR* identificadas mediante electroforesis en gel en gradiente desnaturalizante.

nuestra población esta mutación representa el 67,7% de los alelos mutantes.

2. Rastreo de mutaciones, en electroforesis en gel de gradiente desnaturalizante, de fragmentos amplificados por reacción en cadena de la polimerasa que incluyen uno o varios exones con sus regiones intrónicas flanqueantes. Esta técnica detecta cualquier mutación presente en el fragmento amplificado. Los fragmentos que incluimos en el estudio son los siguientes:

- Multiplex A (exones 11, 14b y 17b).
- Dúplex (exones 5 y 18).
- Multiplex C (exones 12, 3 y 23).
- Exón 7.
- Exón 13 (primer fragmento).

El estudio completo realizado en el programa de Castilla y León cubre el 87,5% de los alelos mutantes de la población, y cuando se detecta una mutación se amplía hasta alcanzar el 95% de las mutaciones^{24,25}.

3. En los enfermos en que se detectan variaciones en la secuencia de ADN mediante electroforesis en gel gradiente desnaturalizante, se identifica la mutación, ya sea por secuenciación directa del fragmento o mediante digestión específica con enzimas de restricción (fig. 3).

Como alternativa, hay equipos comerciales para detectar mutaciones en *CFTR*. El número de mutaciones que se identifican

Tabla 3. Porcentaje de las mutaciones *CFTR* detectadas en la población de Castilla y León con el estudio genético secuencial utilizado en el programa de cribado

Estudio	Porcentaje acumulado
F508del	67,70
Multiplex A (11, 14b, 17b)	76,04
Dúplex 5 y 8	79,25
Multiplex C (3, 12, 23)	81,33
Exón 7	85,50
Exón 13	87,50

Tabla 4. Eficiencia diagnóstica del programa de cribado neonatal de la fibrosis quística aplicado en Castilla y León

	N.º de casos				Total	Número/1.000 RN
	2001	2002	2003	2004		
RN estudiados	17.380	17.835	18.395	18.900	72.510	–
TIR positivos	146	194	210	180	730	10,00
Enfermos FQ	5	5	3	4	17	0,23
Portadores heterocigotos	10	9	15	8	42	0,58
Falsos positivos*	131	180	198	168	671	9,19

RN: recién nacido; FQ: fibrosis quística; TIR: tripsina inmunorreactiva.

*No hay conocimiento de ningún caso de falso negativo desde el inicio del programa.

con ellos varía de 4 a 31. La cobertura que proporcionan estos equipos y si alcanzan suficiente sensibilidad es algo que debe valorarse en cada zona geográfica antes de su uso sistemático. Los resultados, tanto de las muestras positivas (con 2 mutaciones) como de las dudosas (sólo una mutación detectada), se comunican a los hospitales de referencia; en el primer caso, para iniciar el tratamiento, y en el segundo para discernir mediante el test del sudor si se trata de portadores sanos o de enfermos en los que una de las mutaciones queda sin identificar. Los portadores sanos de FQ tienen una probabilidad de ofrecer un resultado falso positivo 2-3 veces mayor que la población general²⁷. Cuando sólo se identifica una mutación, la ECACF propone volver a determinar la TIR con otro valor de corte, o sea, un protocolo TIR-ADN-TIR. No obstante, con estos datos, el resultado sólo puede ser orientativo y no confirma ni descarta el diagnóstico de FQ, al menos mientras no se disponga de más información sobre el ritmo de disminución de la TIR en los recién nacidos enfermos y en los portadores sanos. En nuestro programa solicitamos una segunda muestra a todos los niños con una TIR superior al umbral de 60 ng/ml, para disponer de una información que nos permita en el futuro interpretar mejor estos aspectos.

Aspectos éticos y sociales

Al utilizarse material genético, se deben seguir las normas éticas propias de este tipo de estudios. Se informará a las familias de todos los recién nacidos de que si la prueba de TIR resulta elevada se hará una determinación genética. Podría haber dudas sobre la actitud a seguir cuando se detecte un portador. Nosotros recomendamos a la familia que se dirija a un centro de referencia para recibir consejo genético sobre la repercusión del hallazgo en el propio niño y el riesgo de enfermedad en siguientes hermanos.

Aunque no tenemos datos propios, otros autores han constatado que los programas de cribado neonatal de FQ no repercuten sobre la conducta reproductiva familiar ni en la posterior incidencia de abortos terapéuticos. Ciertamente, la mayoría no solicita estudios prenatales en posteriores embarazos²⁸. Tampoco parece generarse ansiedad en las familias de niños con resultados falsos positivos que deban descartarse con estudios de electrolitos en sudor²⁹, aunque es un aspecto que conviene tener en cuenta cuando se organicen protocolos

diagnósticos. Desde luego, la ansiedad familiar no es comparable a la de las familias de niños con FQ diagnosticados fuera de los programas de cribado, ya con síntomas. En España, las asociaciones de enfermos de FQ son los mayores defensores de los programas de cribado neonatal.

Resultados del programa en Castilla y León

Tras varios años de experiencia hemos observado que los hallazgos se repiten anualmente con bastante exactitud. Aproximadamente 10 de cada 1.000 recién nacidos presentan valores altos de TIR y precisan estudio genético (tabla 4). La cifra de niños con FQ confirmada se estima en alrededor de 0,23 por cada 1.000 recién nacidos, y la de portadores en 0,58/1.000. Esto significa que más del 90% de los casos con TIR elevada son falsos positivos. Hay propuestas para subir el valor de cifra de corte o hacer una segunda determinación de TIR, pero de momento supondría elevar el riesgo de tener falsos negativos, algo que con la actual forma de proceder no hemos observado, como tampoco otros³⁰.

Conclusión

El protocolo seguido en nuestro centro ha demostrado ser económicamente abordable y tener la sensibilidad y especificidad suficientes exigibles a un programa masivo de cribado neonatal. Protocolos similares podrían iniciarse en otros centros, adecuando el protocolo de estudio de mutaciones CFTR a cada una de las poblaciones.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Casal T, Ramos MD, Giménez J, Larriba S, Nunes V, Estivill X. High heterogeneity for cystic fibrosis in Spanish families: 75 mutations account for 90% of chromosomes. *Hum Genet.* 1997;10:365-70.

- Coto E, Bousoño C, Menéndez MJ, Cue R, Toral JF, Benavides A, et al. Fibrosis quística en Asturias: elevada frecuencia de la mutación delta F508. *Med Clin (Barc)*. 1994;103:681-3.
- Dodge JA. Why screen for cystic fibrosis? A clinicians view. *Acta Paediatr*. 1999;432 Suppl:28-32.
- Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organisation; 1968 [Public Health Paper n.º 34].
- UK National Screening Committee. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of screening programme [monografía en Internet]; 2003 [citado 20/11/2003]. Disponible en: <http://www.nsc.nhs.uk/>
- Corey M. Requirements for assessing possible benefits of screening: fundamental problems of comparing screened and unscreened groups of cystic fibrosis patients. En: Traver G, Wursteisen B, editors. Neonatal screening for cystic fibrosis. Proceedings of the International Conference, Caen. Caen Cedex: Presses Universitaires de Caen; 1999. p. 289-99.
- Dankert-Roelse JE, Te Meerman GJ, Martijn A, Ten Kate LP, Knol K. Survival and clinical outcome in patients with cystic fibrosis, with or without neonatal screening. *J Pediatr*. 1989;114:362-7.
- Dankert-Roelse JE, Te Meerman GJ. Long term prognosis of patients with cystic fibrosis in relation to early detection by neonatal screening and treatment in a cystic fibrosis centre. *Thorax*. 1995;50:712-8.
- Waters DL, Wilcken B, Irwing L, Van Asperen P, Mellis C, Simpson JM, et al. Clinical outcomes of newborn screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 1999;80:F1-F7.
- Farrell PM, Kosorok MR, Laxova A, Shen G, Koscik RE, Bruns WT, et al. Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337:963-9.
- Chatfield S, Owen G, Ryley HC, Williams J, Alfaham M, Goodchild MC, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis in Wales and the West Midlands: clinical assessment after five years of screening. *Arch Dis Child*. 1991;66:29-33.
- Feingold J, Guilloud-Bataille M, De Crozes D. Neonatal screening for cystic fibrosis in France: possible reduced morbidity in detected patients. En: Traver G, Wursteisen B, editors. Neonatal screening for cystic fibrosis. Proceedings of the International Conference, Caen. Caen Cedex: Presses Universitaires de Caen; 1999. p. 275.
- Dudding T, Wilcken B, Burgess B, Turner G. Neonatal screening for cystic fibrosis. *Lancet*. 2000;356:1930.
- Dudding T, Wilcken B, Burgess B, Hambly J, Turner G. Reproductive decisions after neonatal screening identifies cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2000;82:F124-F7.
- Lai HJ, Cheng Y, Cho H, Kosorok MR, Farrell PM. Association between initial disease presentation, lung disease outcomes, and survival in patients with cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2004;159:537-46.
- Wilcken B. Newborn screening for cystic fibrosis: its evolution and a review of the current situation. *Screening*. 1993;2:43-62.
- Crossley JR, Elliot RB, Smith PA. Dried blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet*. 1979;1:472-4.
- Iovanna JL, Ferec C, Sarles J, Dagorn JC. The pancreatitis-associated protein (PAP). A new candidate for neonatal screening of cystic fibrosis. *C R Acad Sci III*. 1994;317:561-4.
- Farrell PM, Aronson RA, Hoffman G, Laessig RH. Newborn screening for cystic fibrosis in Wisconsin: first application of population-based molecular genetics testing. *Wis Med J*. 1994;93(8):415-21.
- Gregg RG, Simantel A, Farrell PM, Koscik R, Kosorok MR, Laxova A, et al. Newborn screening for cystic fibrosis in Wisconsin: comparison of biochemical and molecular methods. *Pediatrics*. 1997;99:819-24.
- Larsen J, Campbell S, Faragher EB, Gotz M, Eichler I, Waldherr S, et al. Cystic fibrosis screening in neonates – measurement of immunoreactive trypsin and direct genotype analysis for delta F508 mutation. *Eur J Pediatr*. 1994;153:569-73.
- Dequeker E, Cuppens H, Dodge J, Estivill X, Goossens M, Pignatti PF, et al. Recommendations for quality improvement in genetic testing for cystic fibrosis. European Concerted Action on Cystic Fibrosis. *Eur J Hum Genet*. 2000;8:S2-S24.
- Federación Española contra la Fibrosis Quística. Libro Blanco de atención a la fibrosis quística. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2002.
- Tellería JJ, Alonso MJ, Calvo C, Alonso M, Blanco A. Spectrum of CFTR mutations in the Middle-North of Spain and identification of a novel mutation (1341 G → A). Mutation in brief no. 252 online. *Hum Mutat*. 1999;14:89.
- Tellería Orriols JJ, Alonso Ramos MJ, Garrote Adrados JA, Fernández Carvajal I, Blanco Quirós A. Cribado neonatal para fibrosis quística. *An Esp Pediatr*. 2002;57:60-5.
- Walch PS, Metzger DA, Higuchi R. Chelex 100 as a medium for simple extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material. *BioTechniques*. 1991;10:506-13.
- Castellani C, Benetazzo MG, Bonizzato A, Pignatti PF, Mastella G. Cystic fibrosis mutations in heterozygous newborns with hypertrypsinemia and low sweat chloride. *Am J Hum Genet*. 1999;64:303-4.
- Mischler EH, Wilfond BS, Fost N, Laxova A, Reiser C, Sauer CM, et al. Cystic fibrosis newborn screening: impact on reproductive behavior and implications for genetic counseling. *Pediatrics*. 1998;102:44-52.
- Baroni MA, Anderson YE, Mischler E. Cystic fibrosis newborn screening: impact of early screening results on parenting stress. *Pediatr Nurs*. 1997;23:143-51.
- Ferec C, Verlingue C, Parent P, Morin JF, Codet JP, Rault G, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis: result of a pilot study using both immunoreactive trypsinogen and cystic fibrosis gene mutation analyses. *Hum Genet*. 1995;96:542-8.

Bibliografía recomendada

Vázquez Cordero C. Diagnóstico de la fibrosis quística. *An Esp Pediatr*. 1999;50:431-8.

Es un amplio editorial que revisa los criterios diagnóstico de la fibrosis quística: a) fenotipo (historia familiar o cribado neonatal), y b) evidencia de disfunción en CFTR (cloro en sudor, 2 mutaciones o diferencia de potencial nasal). Asimismo revisa la relación genotipo/fenotipo, que es buena para la insuficiencia pancreática y mala para otros síntomas. Hace una valoración de la determinación de los electrolitos mediante diferencia de potencial nasal, en comparación con la técnica en sudor.

Grupo de Trabajo Fibrosis Quística de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los enfermos con fibrosis quística. *An Esp Pediatr*. 1999;50:625-34.

Se trata de un protocolo que revisa puntos interesantes sobre el test de sudor, la clínica indicativa, seguimiento, diferentes índices de gravedad, papel de la fisioterapia y el tratamiento antibiótico.

Orenstein DM, Winnie GB, Altman H. Cystic fibrosis: a 2002 update. *J Pediatr*. 2002;140:156-64.

Es una puesta al día de la fibrosis quística con un repaso de los aspectos más actuales referidos a la clínica respiratoria, digestiva y hepática, y a los factores de mal pronóstico. Especialmente se dedica al tratamiento, entre ellos los cuidados de atención primaria. Se publica una buena figura con las diferentes patogenias según la clase de mutación CFTR.

Wang SS, O'Leary LA, FitzSimmons C, Khoury MJ. The impact of early cystic fibrosis diagnosis on pulmonary function in children. *J Pediatr*. 2002;141:804-10.

Los autores estudian casi 4.000 casos de fibrosis quística recogidos en el CF Foundation National Patient Registry de 1982-1990. Los dividen según el diagnóstico fuera temprano y asintomático, temprano y sintomático, tardío y asintomático y tardío y sintomático.

Los casos tempranos y asintomáticos tenían un mejor volumen espiratorio forzado en el primer segundo, y aún era mejor en los nacidos al final del período estudiado (después de 1987). Creen que es debido a un mejor tratamiento en los últimos años. En el mismo número hay un editorial de Farrell que se pregunta si los pediatras están preparados para aprovechar las ventajas que ofrece el diagnóstico temprano.

Lee DS, Rosenberg MA, Peterson A, Makhholm L, Hofman G, Laessig RH, et al. Analysis of the costs of diagnosing cystic fibrosis with a newborn screening program. *J Pediatr*. 2003;142:617-23.

El estudio está hecho en la zona de Wisconsin. Desde la introducción del cribado neonatal de la fibrosis quística disminuyó el número de pruebas de sudor (de 1.670 a 804 por año). Calculan que el programa cuesta 4,58 dólares/recién nacido y que antes el coste sería equivalente a 4,97 dólares. Los autores concluyen que el coste del programa no es prohibitivo y que parece tener beneficios nutritivos y respiratorios.

Farrell MH, Farrell PM. Newborn screening for cystic fibrosis: ensuring more good than harm. *J Pediatrics*. 2003;143:707-12.

Es una revisión de las ventajas e inconvenientes del cribado neonatal de la fibrosis quística. Se revisan la fisiopatología y diagnóstico, las diferentes formas de cribado neonatal, los efectos biomédicos y psicológicos. El artículo concluye con una relación de ventajas: igualdad de oportunidad, detección de un 5% que mueren sin diagnóstico, prevención de la desnutrición, prevención de la afectación pulmonar.

Farrell PM. Cribado neonatal de la fibrosis quística: la pregunta "¿Debemos realizarlo?" ha pasado a ser "¿Cómo debemos hacerlo?". *Pediatrics* (ed. esp.). 2004;57:329-30.

Es un editorial, con varias referencias que apoyan la realización del cribado, en el que el autor se pregunta cómo se debe hacer.