

IMPLICANCIAS DE UNA PRACTICA NO NOMENCLADA Y LEY DE
DISCAPACIDAD

Costo beneficio de la incorporación de PGD a la fertilización medicamentada asistida

MONOGRAFIA 2016 CURSO ANUAL DE AUDITORIA MEDICA
DEL HOSPITAL ALEMÁN

CURSANTES:

Corbelle Carmen

Di Fabio María Carmen

Delgado Belzares Roxana



INDICE

1. Introducción
2. Historia y evolución de la fertilización asistida
3. Fundamentos legales y morales del embrión en fertilización asistida
4. Definición de PGD
5. Indicaciones y confidencialidades de PGD
6. Importancia y alcance de la determinación de PGD en fertilización asistida (Aplicaciones de los diagnósticos prenatales)
7. Descripción de una enfermedad genética detectable por PGD.
 - 7.1 Definición
 - 7.2 Causas
 - 7.3 Diagnóstico
 - 7.4 Tratamiento
 - 7.5 Asesoramiento genético
 - 7.6 Pronóstico
 - 7.7 Costos en pacientes con fibrosis quística
8. Evaluación de costos y cobertura
9. Conclusiones
10. Bibliografía

La finalidad de nuestro trabajo es enfrentar una practica nomenciada como el FIV/ICSI (Fecundación in Vitro/Micro inyección intracitoplasmatica) , con una práctica no nomenciada como el DGP (Diagnostico Genético Preimplantatorio) y su impacto sobre una ley de discapacidad con cobertura total. O sea costo beneficio de la misma.

La salud fetal constituye uno de los logros científicos más relevantes de los últimos 40 años

El FIV/ICSI ha permitido a muchas parejas tener éxito en su tratamiento de infertilidad. Ambas terapias con indicaciones precisas. El 2 de diciembre del 2010 se sanciono la primer Ley de Fertilización Asistida, Ley 14208, que amplía el derecho a la salud de miles de parejas de la provincia de Bs. As. y renueva las esperanzas para concretar el sueño de familia, al reconocer la infertilidad humana como una enfermedad, de acuerdo a los criterios internacionales sustentados por la OMS. El 5 de junio del 2013 se adecua la normativa de la provincia de Bs As a Ley de Fertilización Asistida Ley 26862 a través del decreto 956/2013 cubriendo la necesidad de ser madres o padres a aquellas personas que no puedan procrear por medios naturales con cobertura en hospitales públicos, cobertura en obra social o prepaga. Recientemente se anuncio la ampliación de la ley por la cual la fertilización no tiene límite de edad y se deberán cubrir donación de óvulos y espermatozoides. Por lo que la ley de fertilización asistida queda bastante completa, salvo para parejas con riesgo de transmitir alteraciones cromosómicas o enfermedades monogenicas, parejas con historia clínica de aborto recurrente, fallo de implantación tras varios intentos de FIV, alteraciones de la meiosis de los espermatozoides y mujeres de edad avanzada. En este grupo el diagnostico genético preimplantatorio es fundamental.

Ya desde 1984 la OMS destaco la importancia de desarrollar técnicas diagnosticas previas a la etapa de implantación embrionaria. La primera técnica fue por PCR, hasta desarrollarse a partir de 1990 el DGP. Este estudio hace posible estudiar los embriones antes de su transferencia al útero y por lo tanto antes de que tenga lugar la implantación. Es la opción diagnostica más temprana para parejas con alto riesgo de descendencia afectada por enfermedades genéticas.

El DGP permitiría la prevención de desordenes monogénicos y cromosómicos , mediante el diagnostico de anomalías en los embriones obtenidos por técnicas de fertilización asistida de alta complejidad como el ICSI/FIV en parejas de riesgo, antes de su implantación. De este modo se transfiere al útero solo los embriones que no presentan la enfermedad genética por la cual la pareja se encuentra en riesgo. Podría considerarse no solo diagnostico sino también terapéutico para pacientes con abortos recurrentes o fallas repetidas de implantación en procedimientos de fertilización asistida. El DGP es bastante eficiente con una certeza diagnostica de más del 90% y aun más alta en determinados estudios genéticos.

El PGD no se encuentra regulado. Es una práctica que deriva del asesoramiento genético, que habitualmente prestan los genetistas que ofrecen estos estudios a parejas en riesgo. Consideramos que este estudio no se debe imponer, ya que la decisión de realización de PGD con adecuado asesoramiento, es decisión de los padres. Debe ser requerido por los mismos, que cumplan con requerimientos del estudio , luego de ser debidamente informados acerca de las ventajas y desventajas de los métodos. Sin embargo, los progenitores, como sujetos de derecho que son, en ejercicio de su autonomía y mediante una decisión informada, están

ejercitando su derecho a formar una familia, procrear, gozar de los adelantos científicos y técnicos que faciliten la mejor concreción de tales derechos tanto para ellos como para su descendencia, respecto de la cual tiene la responsabilidad moral, cuando no legal, de proveerle las mejores oportunidades en salud.

Consideramos más oportuno promover la prevención a través del DGP, que hacerse cargo del gasto de atención y cuidado durante toda la vida de una enfermedad discapacitante. Por supuesto que esto involucraría una decisión política que incluya la formación de servicios de genética en instituciones públicas de salud, el consejo genético, la educación comunitaria y profesional en genética y la provisión de los medios de diagnóstico prenatal.

Teniendo en cuenta que nuestro país prevé un Sistema Único de Prestaciones Básicas para las personas con discapacidad (regulado por Ley 24901), Sistema de Prestaciones Básicas en habilitación y rehabilitación Integral a favor de las personas con discapacidad (decreto 762/97) por lo que se crea el Sistema Único de prestaciones Básicas Discapacidad y el Decreto 1-193/98 Reglamentado de la Ley de Prestaciones Básicas, a favor de las personas con discapacidad, con igualdad de oportunidades, participación plena en actividades económicas y sociales e igualdad de acceso a la salud, educación y servicio de rehabilitación. Donde se establece que las empresas de medicina prepaga al igual que las obras sociales deben cumplir con la cobertura de todas las prestaciones establecidas en la LEY 24901 (LEY24754 establece que las empresas de medicina pre paga deberán cubrir como mínimo prestaciones obligatorias dispuestas para las obras sociales), Parecería ventajoso todo método diagnóstico que ayude a prevenir la discapacidad.

Las principales ventajas que ofrece el PGD son

- Mayor posibilidad de tener niños libres de la afección en estudio
- Estudio realizado pre concepción, con lo que significa emocionalmente para la pareja tener un diagnóstico pre implantatorio
- Mayor tasa de embarazo evolutivo por disminuir significativamente la tasa de aborto espontáneo al transferir preembriones sin las anomalías cromosómicas que más frecuentemente pueden ocurrir
- La disminución de la incidencia de muchas enfermedades genéticas si se extendieran más estos estudios
- Reducción significativa de los costos médicos

Este estudio realiza el diagnóstico genético, no mide enfermedad ni grado de discapacidad, por lo que no podemos hacer un comparativo de costos, dado la amplitud abarcativa de diagnósticos que van desde la incompatibilidad con la vida hasta los distintos grados de discapacidad. Pensemos solamente en la posibilidad del diagnóstico genético pre gestacional en gemelos, tan frecuentes en FIV.

No es nuestra intención plantear éticos morales. Simplemente plantearnos la necesidad de ofrecer las mejores condiciones de salud para su descendencia en forma igualitaria para todos

los que tengan indicaciones de realizarse el mismo. Incluso anticipándonos a los posibles planteos legales que puedan surgir ante la posibilidad de reclamos por falta de asesoramiento adecuado .

LOS INICIOS

Fue en 1776 cuando se produjo la primera asistencia médica a la procreación, el primer “embarazo con ayuda” del que tenemos registro: en Londres, el cirujano John Hunter tomó con una jeringa el semen un hombre con hipospadia (deformación del pene que hace que al momento de la eyaculación el semen caiga fuera de la vagina) y lo depositó en la vagina de su esposa, obteniendo un embarazo. Desde entonces esta rama de la medicina nunca dejó de crecer.

Más tarde, en 1779, el científico italiano Lázaro Spallanzani, realizó la primera inseminación artificial exitosa en mamíferos. Vale mencionar que Spallanzani ya había demostrado en experimentos con ranas, que los ovocitos sólo se convertirían en renacuajos después del contacto con el semen.

En 1866, el ginecólogo estadounidense James Marion Sims (1813-1883) publicó su libro sobre esterilidad, donde incluyó un capítulo sobre la fecundación artificial. Allí describe la supervivencia de los espermatozoides en el moco cervical y vaginal y algunas técnicas muy primitivas para mejorar la acción del semen como fecundante.

En 1890, Walter Heape de la Universidad de Cambridge transfirió exitosamente embriones de conejo: recuperó dos embriones al lavar las trompas de una coneja de raza belga fecundada horas antes y luego los transfirió a las trompas de una coneja mestiza. De estos embriones nacieron seis conejos absolutamente normales, y algo que hoy parece lógico.... Los recién nacidos fueron de raza belga.

La experiencia de Heape despertó mucho interés en científicos de todo el mundo, tanto que hay documentación según la cual en 1893 habría habido casos exitosos de Fertilización in Vitro en animales en Rusia, a través de estudios liderados por el Dr, Onanoff.

Otras publicaciones que suman importancia son los que investigan la ovulación. En este punto, Ogino y Knaus (1933) demostraron la relación entre el ciclo femenino normal y la ovulación, de donde surgen, aparte de los conocimientos del momento exacto de ovulación, el método calendario de anticoncepción según las fechas del ciclo.

Los estudios se fueron sucediendo en un sinfín de avances que llevaron a que en 1969, Robert G. Edgard, biólogo inglés, corroborara la fecundación de ovocitos in vitro que no pudieron ser transferidos. Louise, la primera satisfacción

Fue hace 30 años cuando la ciencia de la fertilidad asistida dio el paso fundamental que traería los últimos grandes avances

En 1978, Patrick Steptoe, ginecólogo inglés y Robert G. Edwards, luego de incansables estudios y numerosos fracasos dieron a conocer el nacimiento de la primera niña nacida a través de la medicina reproductiva. Fue Louise Brown, quién hoy, cumplidos ya sus 30 años, ha

sido madre de modo natural. Brown fue mundialmente reconocida como la primera bebé de probeta de la historia de la humanidad.

Para llegar a este momento, Steptoe y Edwards hicieron muchos intentos y contaban con algunos fracasos “esperanzadores” como la obtención de dos embarazos extrauterinos.

Si bien con la cantidad de técnicas de fertilidad asistida disponibles al día de hoy, no hay garantías de éxito, es necesario decir que la investigación no se detiene y que cada día aparecen nuevas y mejores posibilidades.

En la actualidad es posible algo que hace unos pocos años no se cruzaba por la imaginación de los especialistas. Se trata de la vitrificación de óvulos, lo que significa, por ejemplo, que una mujer que debe ser tratada con quimioterapia o con radioterapia a raíz de un cáncer puede, antes de iniciar el tratamiento, congelar sus propios óvulos para ser madre cuando la enfermedad haya sido superada.

También se pueden criopreservar espermatozoides, aunque este es un descubrimiento que tiene más de 80 años de historia.

Todo esto permite decir que el futuro de la medicina reproductiva asoma bastante incierto pero, al mismo tiempo, muy promisorio.

Hay avances concretos en la consecución de óvulos en animales a partir de trabajo sobre las células madre de ese mismo animal, lo que puede significar que en el futuro podríamos estar a salvo de situaciones devastadoras para una mujer como es la menopausia precoz.

No podemos negar lo bueno que han sido los avances en esta especialidad para la humanidad entera, a la vez que no podemos negar lo peligroso que puede ser utilizar estos avances sin escrúpulos, ética ni responsabilidad. describían como “una niña saludable y regordeta”. Su nacimiento fue el puntapié inicial para innumerables mejoras en las técnicas utilizadas originariamente, lo que mejoró las tasas de éxito de cada intento.

Una década más tarde, Lanzendorf publicó un novedoso sistema ICSI (Intra Cytoplasmic Semen Injection) mediante el cual nacieron nuevas esperanzas para muchos hombres cuyo daño espermático era tal que, antes de este descubrimiento sólo hubieran tenido el recurso de acudir a la donación de espermatozoides para que su esposa logre una concepción.

Hasta entonces, todos los métodos que ayudaban a conseguir un embarazo estaban dedicados al tratamiento sobre la mujer. Y fue en 1988 cuando se comenzó a ensayar con el sistema SUZI (subzonal sperm injection), que fue casi inmediatamente dejado de lado por el ICSI de Lanzendorf. Las diferentes técnicas que se fueron sucediendo en el tiempo trajeron consigo ilusiones y fracasos, y sólo lograron instalarse en la práctica médica las que permitían los mejores resultados. Así, la Fertilización In Vitro de Edwards y Steptoe es, básicamente, una de las más utilizadas en la actualidad. Claro que desde entonces hubo enormes y sorprendentes avances, sobre todo en lo que respecta al laboratorio de reproducción y los medios de cultivo embrionario, que lograron, sobre una base bastante simple, aumentar sensiblemente las posibilidades de cada tratamiento.

DEFINICION DE PGD:

El Diagnóstico genético preimplantacional, comprende el estudio del ADN de embriones obtenidos por fertilización in Vitro para detectar anomalías monogénicas y cromosómicas, utilizada como una herramienta de selección.

El fin del DGP es poder analizar los preembriones en el laboratorio después de haberlos fecundado in vitro y antes de ser transferidos al útero materno. Mediante una biopsia, se procede al análisis de esos preembriones permitiendo diferenciar los sanos de los afectados.

La técnica de reproducción asistida de DGP es el resultado de la combinación de la Fecundación in Vitro, la biopsia de células preembrionarias por medio de la micromanipulación y las técnicas de diagnóstico citogenético y molecular.

INDICACIONES DE PGD:

Existen indicaciones para diferentes subgrupos de pacientes de acuerdo al riesgo que presentan, dividiéndose en alto riesgo y bajo riesgo:

Diagnóstico Genético de Preimplantación de alto riesgo: Se realiza a aquellas pacientes que presentan alto riesgo para descendencia afectada por enfermedades genéticas, tanto desórdenes monooligogénicos, poligénicos y cromosómicos. Se indica cuando existen:

- Antecedentes familiares de enfermedades monogénicas
- Alto riesgo para enfermedades cromosómicas:
 - Padres portadores de rearrreglos estructurales balanceados
 - Padres portadores de mosaicismos
 - Padres con alta tasa de aneusomías espermáticas
 - Hijos previos con anomalías cromosómicas

Diagnóstico Genético de Preimplantación de bajo riesgo (Screening): Es el que se realiza para incrementar las posibilidades de lograr el embarazo en pacientes que presentan infertilidad o esterilidad. Se indica cuando existe:

- Edad materna avanzada (35 años o más)
- Parejas con historia de aborto recurrente
- Fallo de implantación posterior a varios intentos de FIV

Existen diferentes técnicas de determinación En las parejas cuya indicación es una enfermedad monogénica, el diagnóstico molecular permite identificar qué embriones son genéticamente normales o estarán afectados por la enfermedad motivo de estudio. En las parejas cuya indicación es un estudio cromosómico, el diagnóstico citogenético molecular permite identificar embriones normales o equilibrados para aquellos cromosomas incluidos en el estudio. Para el estudio de anomalías cromosómicas numéricas se pueden utilizar dos técnicas: técnica de FISH (Hibridación "In situ" fluorescente) y técnica de arrays de CGH.

FISH

La hibridación in situ fluorescente (FISH) consiste en marcar con sondas de ADN fluorescentes cromosomas específicos en el núcleo de los espermatozoides para determinar si presentan una alteración cromosómica. Para realizar esta técnica se utilizan pequeños fragmentos de ADN complementarios a las regiones cromosómicas que quieren estudiarse (a determinar en cada caso por el especialista en base a antecedentes o factores de riesgo) y que se han marcado con un colorante fluorescente. Estos fragmentos denominados sondas se adherirán y emitirán una señal fluorescente cuando encuentren su secuencia complementaria en la célula a estudiar. De esta manera puede determinarse la ausencia o presencia en exceso de un fragmento o región cromosómica específica y así diagnosticar la presencia de patologías en el embrión evaluado.

Se realiza en los espermatozoides, previo al tratamiento de reproducción asistida, permite evaluar la presencia de anomalías cromosómicas en los espermatozoides y determinar el riesgo de transmisión a la descendencia. Esta técnica va destinada a pacientes con mayor riesgo de presentar alteraciones cromosómicas, parejas con abortos de repetición o parejas sin éxito en RA a causa de una anomalía paterna. En estos casos se suelen analizar los cromosomas 13,18, 21, X e Y, cuyas anomalías podrían dar lugar a abortos o a recién nacidos vivos con enfermedades cromosómicas.

ARRAYS DE CGH

Hace apenas unos años, el Diagnóstico genético del embrión sólo permitía ver 9 de los 23 pares de cromosomas. Gracias a los arrays de Hibridación genómica comparativa (CGH), se ponen a examen los 23 pares de cromosomas para descartar aneuploidías antes de que se produzca la implantación. Las aneuploidías son alteraciones en la dotación cromosómica que pueden producir fallos de repetición en ciclos de reproducción asistida, abortos espontáneos y cromosómicos en recién nacidos. Esta tecnología permite identificar en el laboratorio qué preembrión es sano y cuál no. El DGP con arrays de CGH está indicado para pacientes de aborto recurrente y parejas con riesgo de presentar anomalías cromosómicas en la descendencia pero también para aquellas pacientes que hayan superado los 40 años y vayan a gestar sus óvulos.

Así mismo es importante determinar en que fase de replicación se realizara el PGD Existen tres estadios en los que puede realizarse el procedimiento.

- **Biopsia del corpúsculo polar del ovocito** (antes de ser fertilizado). Una vez realizada la aspiración de ovocitos se extraen los cuerpos polares de los ovocitos y se realiza la evaluación genética de los mismos. Los resultados, que generalmente se obtienen durante el transcurso de menos de 24 horas, determinan cuáles son los ovocitos que no portan enfermedades genéticas.

- **Biopsia de blastómera**. Cuando los embriones alcanzan el tercer día de desarrollo in Vitro contando con cerca de ocho células, llamadas blastómeras, se extrae una de ellas de cada embrión y se realiza el diagnóstico genético para evaluar las contribuciones de los padres. Finalmente, se transfieren al útero los embriones seleccionados.

- **Biopsia de blastocisto.** Esta técnica es similar a la biopsia de blastómera, pero en este caso se realiza extrayendo una pequeña porción de trofoectodermo (fragmento del embrión que dará origen a la placenta y membranas), lo cual permite el estudio de un número mayor de células.

CONFIDENCIALIDAD:

El médico tiene la responsabilidad de entregar a sus pacientes, de manera comprensible para ellos, suficiente información sobre el propósito, los riesgos, los inconvenientes y las desilusiones inherentes al procedimiento, y debe obtener de ellos su consentimiento informado sobre las prácticas que se van a realizar. Tal como sucede en cualquier tipo de procedimiento, el médico debe contar con la formación especializada adecuada antes de asumir la responsabilidad de aplicarlo. Este profesional debe actuar siempre conforme a las leyes y los reglamentos vigentes, así como a las normas éticas y profesionales. Por su parte, los pacientes tienen derecho al mismo respeto del secreto profesional y de la vida privada. La investigación en reproducción asistida debe respetar estrictamente los principios de la Declaración de Helsinki, las guías éticas mundiales 3 vigentes y el acuerdo por escrito de los participantes. Debido a que el uso de embriones en investigación implica consideraciones éticas muy serias.

IMPORTANCIA Y ALCANCE:

El Diagnóstico preimplantación constituye una herramienta básica para las técnicas de reproducción asistida, ya que permite determinar sobre todo en parejas de alto riesgo, cuál sería la posibilidad de tener un hijo con alguna de las patologías que se encuentran dentro del radio de determinación del PGD. Clasificando las alteraciones cromosómicas de acuerdo al tipo de alteración genética:

Anomalías cromosómicas

- **Anomalías numéricas:** Constituyen las alteraciones genéticas más frecuentes de la población en general. Su incidencia se incrementa con el aumento de la edad materna. Las más frecuentes son: Síndrome de Down (Trisomía del cromosoma 21), Síndrome de Edwards (Trisomía del cromosoma 18), Síndrome de Patau (Trisomía del cromosoma 13).

- **Anomalías estructurales:** Intercambio recíproco entre cromosomas (translocaciones), muy frecuentes en las parejas con abortos recurrentes; pérdida de material de un cromosoma (deleciones); ganancia de material de un cromosoma (duplicaciones o inserciones), inversión de un fragmento cromosómico (inversión).

- **Enfermedades monogénicas:** Actualmente pueden diagnosticarse más de 600 enfermedades monogénicas como: Fibrosis quística, Alpha y Beta Talasemia, Hemofilia A y B, Anemia de células falciformes, Anemia de Fanconi, Retinoblastoma, Neurofibromatosis, Enfermedad de Huntington, Tipificación de

HLA, Mutaciones del encogen P 53, Acondroplasia, Hidrocefalia ligada al X, Epidermolisis bullosa, Distrofia Miotónica, Fenilcetonuria, Retinitis Pigmentaria, Etc

LISTADO DE ENFERMEDADES MONOGENICAS:

Enfermedades Autosómicas Recesivas

- Atrofia Muscular Espinal
- Fibrosis Quística
- β Talasemia
- Defecto de la Glicosilación (CDG1A)
- Sordera congénita neurosensorial no sindrómica
- Poliquistosis renal (ARPKD)
- Leucodistrofiametacromática
- Deficit 21Hidroxilasa
- Enfermedad Gaucher
- Tirosinemia tipo 1
- Linfohistiocitosis familiar
- Acidemiapropiónica A
- Acidemiapropiónica B
- Mucopolisacaridosis IIIA (SanFilippo A)
- Displasia hidrótica ectodérmica, Síndrome de Clouston
- Déficit LCHAD
- Osteopetrosis,
- Inmunodeficiencia combinada severa, alinfocítica

Enfermedades Autosómicas Dominantes

- Distrofia Miotónica, Steinert
- Huntington
- Poliquistosis Renal, AD. Ligada a PKD1
- Neurofibromatosis tipo 1
- CharcotMarieTooth
1A
- Ataxia Espinocerebelar, SCA1, SCA3
- Esclerosis tuberosa tipo 1
- Exostosis múltiple hereditaria
- Neoplasia Múltiple Endocrina 2A
- Cáncer colon hereditario, no polipósico (S. Lynch)
- Poliposisadenomatosa familiar
- Esclerosis tuberosa tipo 2
- Síndrome Von HippelLindau
- Paraparesia espástica familiar
- Poliquistosis Renal, AD. Ligada a PKD2
- Retinosis Pigmentaria

Enfermedades con herencia ligada al cromosoma X

- Síndrome de X frágil
- Hemofilia A

- Distrofia Muscular Duchenne/Becker
- S. Alport
- Incontinencia Pigmenti
- Déficit OrnitinTranscarbamilasa
- Enfermedad de Norrie
- Mucopolisacaridosis II
- Mucopolisacaridosis IIIA_

EJEMPLO DE ENFERMEDAD CON DISCAPACIDAD

Enfermedad Fibroquística del Páncreas

FQP es una enfermedad genética autonómica recesiva no contagiosa, que se manifiesta desde el nacimiento. Causa graves morbilidades, invalidez crónica y tiene alta mortalidad. Se caracteriza por la disfunción de las glándulas de secreción exocrina.

Es la enfermedad genética e incurable más frecuente en la raza blanca. Es una patología compleja que afecta a muchos órganos del cuerpo, aunque en cada paciente puede manifestarse de distintos modos y gravedad. La afectación pulmonar es lo más grave y lo que marca el pronóstico

La Fibrosis Quística del Páncreas (FQP) es un problema de salud que está contemplado en la ley de discapacidad (Ley Nacional 22431, Ley Provincial 10592) como una discapacidad visceral, que afecta a órganos internos como el páncreas y el aparato respiratorio.

CAUSAS GEN regulador de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR): en condiciones normales codifica la proteína CFTR del canal epitelial de cloruro, encargado de contribuir a regular la absorción y secreción de sal y agua en varias sustancias orgánicas, entre las que se incluyen los pulmones, el páncreas, el tracto intestinal, tracto biliar, glándula sudorípara y el tracto reproductor. El gen responsable está localizado en el cromosoma7.

Su incidencia es de 1:7213 RN .De ello se interfiere que la prevalencia de portadores sanos de la mutación es aproximadamente 1:40

Según los datos del Registro Nacional de Fibrosis Quística (RENAFQ) sobre 628 pacientes registrados en julio de 2013, se realizó diagnóstico con manifestaciones clínicas instaladas en el 88,4% y en 11,6% mediante pesquisa neonatal. La implementación del programa de pesquisa neonatal es variable en las diferentes provincias , pero en los últimos años disminuyó la edad de diagnóstico, siendo menor de 1 mes en el 11,6% y entre 1 y 11 meses de vida en el 54% de los pacientes. La mediana de edad al diagnóstico fue de 4 meses. Cuanto más tardío es

el diagnóstico, mas se posterga la iniciación del tratamiento apropiado, que se asocia a un incremento en la morbilidad y mortalidad.

En los últimos años se ha observado, a nivel mundial un importante aumento en la media de la edad de sobrevida, como resultado del diagnóstico precoz, el conocimiento de los mecanismos de la enfermedad, el tratamiento adecuado basado en la fisiopatología, la formación de equipos interdisciplinarios integrados por : neumonólogos, kinesiólogos, nutricionistas, gastroenterólogos, enfermeras, bioquímicos, trabajadores sociales, psicoterapeutas y genetistas, los cuidados en los centros de FQ y las medidas de control de infección. En nuestro país se desconoce la edad exacta de sobrevida, pero un número creciente de pacientes adolescentes y mayores de 18 años , hacen necesaria la vinculación de los equipos pediátricos y de adultos para llevar a cabo la transición y transferencia de pacientes. Los equipos de FQ deben elaborar un informe periódico destinado al pediatra o médico de cabecera con los resultados de la evaluación del aparato respiratorio y el estado nutricional, así como las conductas terapéuticas tomadas.

DIAGNOSTICO es fundamental confirmar el diagnóstico

Sospecha de enfermedad- Características fenotípicas

.Enfermedad sinusopulmonar crónica

.Anormalidades gastrointestinales o nutricionales

.Síndrome de pérdida de Sal

.Azoospermia

.Pesquisa neonatal

Se confirma >Prueba del sudor

>Presencia de 2 mutaciones CFTR causante de FQ

>Demostración de diferencia de potencial nasal transepitelial anormal

Hallazgos clínicos <Enfermedad respiratoria

<Senos paranasales

<Prolapso rectal

<Enfermedad hepática

<historia familiar de FQ

Es importante destacar que siendo la FQ una enfermedad autosómica recesiva, la detección de 2 alelos mutantes es diagnóstico de certeza. Sin embargo, la no detección de mutaciones no excluye la patología ya que como se ha visto, los estudios disponibles se limitan en general al análisis de las mutaciones más frecuentes.

ASESORAMIENTO GENETICO Es un proceso de comunicación que tiende a proporcionar el máximo de comprensión de la enfermedad y sus implicancias, su riesgo de ocurrencia o recurrencia y las diversas opciones reproductivas posibles. Contribuye a la prevención de la enfermedad genética en la familia. Se debe proporcionar la naturaleza de la enfermedad, duración, calidad de vida del afectado, medidas terapéuticas disponibles, formas de transmisión hereditarias y riesgo de repetición de enfermedad en futuros embarazos.

Los principales fundamentos del asesoramiento genético es el diagnóstico de certeza, asesoramiento no directivo, verdad, privacidad y confidencialidad.

TRATAMIENTO

Prevención y tratamiento de la enfermedad respiratoria

Prevención y tratamiento déficit nutricional

Prevención y tratamiento de otras manifestaciones o complicaciones

Cuidados de la salud mental

OBJETIVO PRINCIPAL

Prevenir o controlar la progresión de la enfermedad respiratoria para evitar o disminuir el daño pulmonar irreversible, marcador principal del pronóstico

ORGANIZACION DE LA ATENCION

Se ha demostrado la importancia de la atención en los pacientes en centros especializados en FQ y su incidencia en el pronóstico de la enfermedad.

Se requieren recursos humanos, laboratorio pulmonar y planta física adecuada. El director médico debe ser un pediatra, neumonólogo o internista neumonólogo. Además debe contar con especialistas en nutrición, kinesiólogo, gastroenterólogo, enfermera, trabajadora social y psicoterapeuta. El centro contará además con un laboratorio entrenado en microbiología y prueba del sudor y servicio de interconsulta (cardiología, ORL, cirugía, hepatología)

ADOLESCENCIA

*Presentan algunas complicaciones mas frecuentes.

* Aspectos psicosociales particulares

*Temas relacionados con la sexualidad y reproducción cobran importancia

*Aspecto Nutricional: aumenta la demanda energética por alto velocidad de crecimiento, desarrollo endocrinológico y altos niveles de actividad

*Incidencia de neumotórax, Diabetes, enfermedad ósea y síndrome obstrucción intestinal distal, aumentan con la edad

TRANSICION

Pasaje paulatino a centro de adultos

ESTADIO FINAL

Decidir cuando la enfermedad está en estadio terminal suele ser uno de los momentos más difíciles.

Para confirmarlo se utiliza la valoración clínica y de laboratorio. Se trata de evitar tratamientos innecesarios y cruentos

La prioridad es calmar el dolor y controlar los síntomas.

COMENTARIO

La FQP incluye una enfermedad multisistémica caracterizada por el daño pulmonar progresivo que causa insuficiencia respiratoria, disfunción pancreática, enfermedad hepática que puede progresar a cirrosis, problemas de motilidad intestinal y electrolitos elevados en el sudor. Prácticamente todos los varones son estériles.

Es una enfermedad compleja que requiere enfoque integral.

Para que el tratamiento y la evolución del paciente sean óptimos es esencial que la atención médica se de en una Unidad de Referencia de FQ que cuente con un equipo de profesionales formados y con experiencia.

Esto se asocia a mejor supervivencia y calidad de vida. Implica evaluaciones y controles frecuentes de rutina y de las complicaciones por parte de los médicos y otros profesionales sanitarios formados en el manejo de FQ y en intervenciones terapéuticas tempranas

Estas unidades deben contar con protocolos escritos e instalaciones para el tratamiento de todas las complicaciones asociadas, con acceso las 24 hs

EL COSTE Y LAS NECESIDADES DE PERSONAL SANITARIO

Muchos de nuestros pacientes pediátricos, sobreviven hoy durante muchos años, a lo largo de edad adulta y muchos de estos están hoy en la 4 o incluso 5 décadas de la vida. Ya no es una enfermedad mortal de la infancia. La provisión de altos estándares requieren un número adecuado de personal e instalaciones apropiadas para el número de pacientes atendido en la Unidad. El coste de la atención para cada paciente es de por vida y aumenta conforme lo hace su supervivencia.

El coste principal de la atención de la FQ está relacionado con el empleo crónico de fármacos caros, especialmente los antibióticos orales, nebulizados e intravenosos. Se ha demostrado que los pacientes con infección crónica por *Pseudomona Aeruginosa*(PA) tiene peor evolución que los que no están infectados. Por lo tanto el tratamiento agresivo con antibióticos nebulizados está dirigido a erradicar la pseudomona en el momento de la primo infección.

Las exacerbaciones clínicas se tratan con antibióticos intravenosos hasta varias veces al año

Los pacientes en espera de Trasplante pueden mantenerse con vida durante años con hospitalizaciones frecuentes y tratamiento de sostén

El coste de la atención en la FQ es por consiguiente muy alto y la imposibilidad de proporcionar financiación y acceso a una buena atención puede ocasionar una evolución peor.

El coste es mayor a medida que aumenta la gravedad de la enfermedad y fue tres veces mas alta en los que presentaban infección crónica por PA. También se correlaciona con el empeoramiento de la función pulmonar. No se correlaciona con el aumento de la edad en tanto no estuvieron infectados con PA y es independiente del estado nutricional.

Actualmente no existe un sistema universal para la financiación de las unidades de FQ en un país o entre países. Los ingresos recibidos por la unidad de FQ dependerá de la practica local.

COSTE

depende de

#Mantenimiento del equipo multidisciplinario de FQ y las instalaciones

#Los servicios proporcionados en las visitas de rutina y en la atención ambulatoria

#Los tratamientos farmacológicos/nutricionales de rutina

#Los ingresos hospitalarios (exacerbaciones, procedimientos quirúrgicos)

#La atención psicosocial, la pre y post natal, etc.

#La atención del paciente agónico

#El trasplante de órganos

#Los cortes de la atención sanitaria están relacionados con la edad y la gravedad de la enfermedad

COMO DEBEN FINANCIARSE

La financiación debe cubrir los costes hospitalarios y los extra hospitalarios. La atención de la FQ es cada vez más cara debido a la complejidad de la enfermedad y el crecimiento de la población adulta