

**Diagnóstico De
Fibrosis Quística
En La Edad Pediátrica**

GPC

Guía de Práctica Clínica

Catálogo maestro de guías de práctica clínica: IMSS-627-13



GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA

E84X Fibrosis Quística

GPC

Diagnóstico De Fibrosis Quística En La Edad Pediátrica

ISBN en trámite

DEFINICIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética autosómica recesiva causada por una mutación en el gen CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), ubicado en el cromosoma 7q31.2, incluye 250kb y contiene 27 exones que codifican una proteína de 1,480 aminoácidos y 168kDa. Este gen codifica para la proteína reguladora de la conductancia transmembranal de FQ con múltiples puntos de fosforilación que regulan el flujo de electrolitos y agua. La alteración en esta función produce una modificación en la cantidad y composición de los fluidos epiteliales dando lugar a una disminución del contenido de agua de las secreciones y consecuentemente espesamiento, las cuales obstruyen los canales por donde se transportan, condicionando un compromiso multisistémico, crónico y progresivo, con manifestaciones secundarias de infección e inflamación con daño de los aparatos respiratorio, digestivo, reproductivo y de glándulas sudoríparas.

TAMIZ NEONATAL

El tamiz neonatal para FQ identifica valores altos de *tripsinogeno inmunoreactivo (TIR) en sangre del recién nacido*.

En caso de ser **positivo** se requiere realizar una segunda determinación a las 2 semanas del resultado inicial ó estudio molecular, si estas pruebas resultan positivas la sensibilidad se reporta entre el 90-95% a favor de FQ. El tamiz neonatal para FQ posee las siguientes características:

- **herramienta de escrutinio**, por lo que identifica a los recién nacidos en riesgo.

No es una prueba diagnóstica por lo que un resultado positivo requiere confirmación con pruebas diagnósticas: cloro en sudor o estudio molecular. Es aconsejable implementar las estrategias para la realización del **escrutinio neonatal o tamiz neonatal** para FQ, identifica valores altos de *TIR en sangre* en las primeras 6 semanas de vida del recién nacido/ lactante.

Esta estrategia posee las ventajas de un diagnóstico temprano y tratamiento eficiente, mejoría del pronóstico, recuperación del crecimiento, consejo genético y educación al paciente. Dequeker sugiere como parte del asesoramiento genético la realización de **estudio molecular** a los familiares de los pacientes con FQ en las siguientes circunstancias:

- A solicitud de los padres, realizar el estudio molecular que identifique la(s) mutación(es) del caso índice y en caso contrario la búsqueda de mutaciones comunes (>80%)
- En hermanos sexualmente activos con fines de planificación familiar
- idealmente la búsqueda de mutaciones debe ser realizada a solicitud del individuo, no de los padres
- La evaluación de mutaciones comunes o segregación de polimorfismos intragenicos debe ser propuesta si la mutación no es encontrada
- El estado de portador solo debe ser informado al individuo afectado.

CARACTERIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se describen las manifestaciones clínicas de FQ en el paciente pediátrico en cuanto a su alta y baja sospecha; a continuación se señalan los de **alta** presunción:

- Manifestaciones gastrointestinales: íleo meconial e insuficiencia pancreática exócrina
- Manifestaciones sinupulmonares: Infección respiratoria recurrente asociada a cepas mucoides de *Pseudomonas aeruginosa* o *Burkholderia cepacia*, Bronquiectasias de predominio en lóbulos superiores Poliposis nasal
- Otras: Alcalosis hipoclorémica en ausencia de vómitos, Ausencia congénita de los conductos deferentes.
- Estos hallazgos son los más sugestivos de enfermedad.

Otras manifestaciones clínicas de presunción de la enfermedad con una **baja sospecha**, son las siguientes:

- Manifestaciones gastrointestinales: Falla para crecer, Hipoproteinemia, Deficiencia de vitaminas liposolubles, Síndrome de obstrucción intestinal distal, Prolapso rectal, Cirrosis biliar, Hipertensión portal, Colelitiasis en niños sin trastorno hemolítico, Colangitis esclerosante primaria, Pancreatitis recurrente
- Manifestaciones sinupulmonares, Infección persistente o recurrente por *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Achromobacter xylosoxidans* o *Haemophilus influenzae*, Hemoptisis asociada con enfermedad pulmonar difusa como tuberculosis o vasculitis, tos crónica, aspergilosis broncopulmonar alérgica. Evidencia radiológica de bronquiectasias, atelectasia, sobre distensión o infiltrados persistentes en la radiografía de tórax. Evidencia radiológica de pan sinusitis crónica
- Otras: Hipocratismo digital, Osteopenia, Diabetes atípica
- Existe solamente un estudio que ha evaluado el papel de los corticoesteroides en el tratamiento de la radiodermatitis aguda. Se comparó el uso de valerato de hidrocortisona 0.2% crema vs placebo. Los resultados del estudio fueron similares para ambos grupos. No existe evidencia que sustente la recomendación de utilizar hidrocortisona en pacientes que ya presentan radiodermatitis. Consideramos que se deben realizar mas estudios para evaluar el papel de los esteroides de mediana-alta potencia, en el tratamiento de radiodermatitis aguda y de acuerdo a la fisiopatología de la radiodermatitis consideramos que es útil indicar un corticoide de mediana o alta potencia durante el episodio de radiodermatitis aguda. El reconocimiento clínico temprano de la FQ con base en el cuadro clínico es deseable pero difícil debido a que la mayoría de los **síntomas son inespecíficos** para FQ.
- Se debe recordar que las manifestaciones clínicas son una evolución en continuo de la enfermedad.
- Consecuentemente los niños afectados a menudo son diagnosticados inicialmente como alergia a los alimentos, enfermedad celiaca, asma y bronquitis
- La dificultad para el diagnóstico favorece múltiples consultas, pruebas diagnósticas innecesarias y hospitalizaciones frecuentes.
- El reconocimiento clínico temprano de la FQ con base en el cuadro clínico es deseable pero difícil debido a que la mayoría de los **síntomas son inespecíficos** para FQ.
- Se debe recordar que las manifestaciones clínicas son una evolución en continuo de la enfermedad.
- Consecuentemente los niños afectados a menudo son diagnosticados inicialmente como alergia a los alimentos, enfermedad celiaca, asma y bronquitis

- La dificultad para el diagnóstico favorece múltiples consultas, pruebas diagnósticas innecesarias y hospitalizaciones frecuentes.

La presentación atípica, involucra un solo órgano y se manifiesta en diferentes etapas de la vida, como los siguientes:

- Azoospermia obstructiva aislada
- Pancreatitis crónica
- Aspergilosis broncopulmonar alérgica
- Bronquiectasias diseminadas
- Panbronquiolitis difusa
- Colangitis esclerosante
- Hipertripsinogenemia neonatal

En los casos en que los resultados sean dudosos, deberá repetirse el estudio tratando de coleccionar la mayor cantidad de sudor posible, ya que las concentraciones de Cl y Na en el sudor son directamente proporcional, incrementando su concentración al incrementar la cantidad del sudor y no al tiempo de recolección.

Cuando un paciente con **cuadro clínico sugestivo es persistentemente dudoso o negativo en los resultados de la determinación de cloro, deberá considerarse como un caso atípico** y recurrir al estudio molecular y considerar otros estudios como:

- Evaluación de enfermedad respiratoria
- Cultivos del aparato respiratorio (oro faríngeo, esputo inducido, lavado bronco alveolar), asociado a patógenos de FQ como *Pseudomonas aeruginosa*
- Tomografía computada de tórax de alta resolución para descartar bronquiectasias
- Pruebas de función pulmonar en niños > de 5 a 6 años
- Evaluación cuantitativa de la función pancreática mediante la determinación de elastasa fecal (< 200 µg)
- Evaluación de la función hepática. Incluso biopsia hepática
- Evaluación del aparato genital masculino. Análisis del semen, exámen urológico, ultrasonido rectal y exploración escrotal
- Diferencia de potencial de membrana nasal (DPN)
- Excluir otros diagnósticos como síndrome de cilio inmóvil e inmunodeficiencias

REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

La cuantificación de la concentración de cloro en sudor mediante el sistema de conductividad, Método Wescor, en la actualidad **se considera poco confiable para confirmar el diagnóstico definitivo de FQ** porque produce un alto índice de resultados falsos negativos. Las indicaciones por consenso para el **estudio molecular** de FQ:

- Prueba diagnóstica en presentación típica de FQ
- Prueba diagnóstica en presentación clínica atípica y determinación de cloro dudoso (borderline)
- Prueba diagnóstica en fetos con hiperecogenicidad intestinal ó dilatación intestinal
- Diagnóstico prenatal

Detección de portadores en individuos con historia familiar positiva

- **El diagnóstico de FQ se confirma:** Al identificar la misma mutación en cada uno de los alelos

ejemplo: F508del/F508del, con dos mutaciones relacionadas con FQ una en cada uno de los alelos, ejemplo: F508del/G542X. Para confirmar el diagnóstico de FQ es necesario demostrar **el gen CFTR mutado en ambos alelos** (en estado homocigoto o heterocigoto compuesto) Ver anexo 3

- **La FQ se descarta:** Se identifica una mutación en uno de los alelos y se excluye por completo una mutación relacionada a FQ en el otro alelo, este paciente se considerará como **portador**.

La FQ no se descarta: No es posible identificar una o las dos mutaciones presentes en un paciente con manifestaciones clínicas, por no contar con un panel que abarque el número suficiente de mutaciones de acuerdo al origen étnico. El estudio que confirma el diagnóstico de FQ es la determinación de cloro en sudor considerado como “estándar de oro”; en el caso en que se cuente con estudios moleculares realizarlo; es necesario recordar que la sensibilidad del estudio molecular está en relación directa con el número de mutaciones estudiadas. El estudio de la diferencia de potencial de membrana nasal in vivo (DPN), se basa en la regulación de la composición del líquido que recubre la vía aérea mediante el transporte activo de iones, específicamente Cl y Na, en el epitelio respiratorio, incluyendo el nasal, este transporte de iones genera una diferencia de potencial eléctrico transepitelial, el cual puede ser medido in vivo.

La DPN es una prueba sensible de transporte de electrolitos que puede ser utilizada como apoyo diagnóstico, sobre todo en casos no clásicos o atípicos, o exclusión en pacientes con alta sospecha de FQ, sobre todo cuando los niveles de cloruros en sudor son indeterminados y de análisis genético revelado. Sin embargo, la técnica de DPN es compleja, ya que requiere tiempo, personal capacitado y cooperación del paciente, esta se realiza principalmente en centros de investigación, lo que la hace de difícil acceso.

INDICACIONES PARA REALIZAR ELECTROLITOS EN SUDOR

RESPIRATORIAS	DIGESTIVAS	OTRAS
Tos crónica o persistente de causa no precisa	Íleo meconial	Sudor salado
Neumonías de repetición	Tapón meconial	Deshidratación hiponatémica
Síndrome sinuobronquial crónico recurrente	Retraso en la expulsión de moco	Alcalosis metabólica hipoclorémica
Hemoptisis	Ictericia neonatal colestásica	Retraso pondo estatural
Atelectasia persistente	Prolapso rectal	Hiponatremia-Edema
Bronquiectasias	Obstrucción intestinal distal	Déficit de vitaminas A y E
Hipocratismo digital	Hepatomegalia y/o enfermedad hepática inexplicable	Azoospermia
Poliposis nasal	Pancreatitis recurrente crónica	Calcificaciones escrotales
Presencia de Pseudomonas aeruginosa y/o Staphylococcus aureus en cultivo de esputo		Hermano fallecido por causa respiratoria
		Hermano con diagnóstico de FQ

ALGORITMOS

