

Diagnóstico de Fibrosis Quística

Karina Machado*, Catalina Pinchak**, Carmen Balbuena***,
Natali Charón***, Martín Ferreira***, Juan Irigoyen***

Departamento de Pediatría y Especialidades.

Facultad de Medicina - Universidad de la República. Montevideo. Uruguay.

*Prof. Agregado de Clínica Pediátrica. **Neumóloga Pediátrica. Prof. Agregado de Clínica Pediátrica.

***Estudiante de Medicina.

Resumen: La fibrosis quística es una enfermedad hereditaria causada por disfunción de las glándulas exócrinas. El origen de la patología es una mutación en el gen que codifica una proteína de la membrana celular, lo que causa una alteración en la absorción de cloruro de sodio y agua, lo que se expresa en secreciones anormalmente espesas. Puede cursar con manifestaciones clínicas diversas, siendo los órganos más afectados el pulmón y el páncreas.

El diagnóstico puede sospecharse ante una clínica compatible, la presencia de antecedentes familiares de la enfermedad o exámenes de pesquisa neonatal positivos.

La pesquisa neonatal para fibrosis quística se introdujo en Uruguay en junio de 2010, en forma obligatoria para todos los recién nacidos.

El diagnóstico temprano permite el inicio precoz del tratamiento, retrasa la aparición de complicaciones, aumenta la expectativa de vida y logra una mejora notable en la calidad de vida del paciente.

Palabras clave: fibrosis quística, cribado neonatal, diagnóstico, tripsinógeno inmunorreactivo, test del sudor, potencial transepitelial nasal.

Abstract: Cystic fibrosis is an inherited disease caused by dysfunction of the exocrine glands. The origin of the disease is a mutation in the gene encoding a protein of the cell membrane, causing an alteration in the absorption of sodium chloride and water, resulting in the presence of abnormally thick secretions. It may present with various clinical manifestations, most affecting lung and pancreas.

The diagnosis may be suspected by clinical condition, family history of the disease or positive newborn screening tests.

The neonatal screening for cystic fibrosis was introduced in Uruguay by June 2010, becoming mandatory for all newborns.

Early diagnosis allows early treatment. This will delay the onset of complications, increasing life expectancy and improving dramatically the quality of patient's life.

Key words: cystic fibrosis, neonatal screening, diagnosis, immunoreactive trypsinogen, sweat testing, nasal potential difference.

Introducción y Epidemiología

La fibrosis quística (FQ) es una **enfermedad hereditaria, autosómica recesiva**, debida a una **disfunción de las glándulas exócrinas**, que se manifiesta principalmente por **obstrucción e infección de las vías respiratorias y malabsorción intestinal**.

Afecta principalmente a la población caucásica, siendo la enfermedad autosómica recesiva más prevalente en estos individuos.

El origen de la patología es una mutación en el gen que codifica para el canal de cloro de la membrana celular, una proteína llamada "**reguladora de conductancia de transmembrana de fibrosis quística**" (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*; *CFTR*, por su sigla en inglés).

La incidencia de la enfermedad varía considerablemente según la región y la etnia. En caucásicos oscila entre 1:900

a 1:5352 recién nacidos vivos, en asiáticos es de 1:3100 y en afroamericanos de 1:1700⁽¹⁾.

En la región se estima una incidencia de 1:6000 en Argentina, 1:8000 a 1:10.000 en Chile y 1:2000 a 1:7000 en Brasil^(2,3).

En Uruguay no existen al momento datos oficiales de incidencia de la enfermedad; desde la implementación de la pesquisa neonatal en 2010 hasta 2013 se identificaron 18 casos (1:8.466 pacientes estudiados)*. Mundialmente se estima que existe un portador cada 20-25 personas sanas en población caucásica⁽¹⁾.

Fisiopatología

El hecho fisiopatológico fundamental en la Fibrosis Quística es la presencia de **secreciones anormalmente espesas y deshidratadas que se forman por un flujo alterado de iones cloruro, sodio y del agua que les acompaña**⁽¹⁾.

* Dato del Banco de Previsión Social, no publicado.

La **proteína transmembrana CFTR** funciona como un canal de cloro, y se expresa en células epiteliales de **tejidos exócrinos**. Se conocen actualmente más de 1.900 mutaciones, de las cuales la más frecuente es la $\Delta F508$, presente en 70% de los alelos FQ a nivel mundial^(4,5). Un grupo de tan sólo 20 mutaciones aparece con frecuencias individuales superiores al 1% y el resto son muy raras o características de un determinado grupo poblacional.

En el **aparato respiratorio** estas secreciones viscosas resultan en obstrucción de bronquios y bronquiolos, que facilitan el desarrollo de infecciones respiratorias.

En el **páncreas** las secreciones espesas obstruyen los conductos y conducen a destrucción del órgano, lo que determinará malabsorción de grasas y proteínas a nivel intestinal⁽¹⁾.

En el **aparato reproductor masculino** la alteración produce agenesia bilateral de los vasos deferentes del testículo, ocasionando azoospermia y esterilidad⁽²⁾.

Entre los afectados por Fibrosis Quística:

- 95% padece enfermedad respiratoria,
- 85-90% insuficiencia pancreática,
- 95% de los varones sufren infertilidad debida a azoospermia secundaria a la ausencia de conductos deferentes.

Diagnóstico de Fibrosis Quística

El diagnóstico de FQ se basa en tres pilares:

- la sospecha a través de la clínica, por tener un fenotipo compatible, antecedentes familiares de primera o segunda línea o cribado neonatal positivo;
- la evidencia de disfunción del gen CFTR al identificar el aumento de cloro en el test de sudor y/o el potencial transepitelial nasal (PTN) anormal y
- la identificación de 2 mutaciones causantes de FQ⁽²⁾.

Dada la gravedad de las manifestaciones clínicas y el impacto sobre el estado nutricional, el crecimiento y desarrollo de los individuos afectados por FQ, es de suma importancia su **diagnóstico temprano**, posibilitando la implementación inmediata del tratamiento adecuado. El diagnóstico precoz sumado al tratamiento oportuno aumenta la expectativa de vida y mejora notablemente la calidad de vida del paciente, lo que disminuye la morbimortalidad.

El **cribado o pesquisa neonatal** se realiza, en la mayoría de los países, a través de la **dosificación de tripsina inmunorreactiva (TIR)** o a través del **estudio genético** en búsqueda de la mutación genética⁽⁶⁾. Recientemente se agregó otro test diagnóstico: **la proteína asociada a pancreatitis (PAP)**⁽¹⁾.

En Uruguay, la pesquisa neonatal (PNN) de FQ se introdujo en junio de 2010, volviéndose obligatoria para todos los recién nacidos a partir del decreto 677/2009 del MSP^(7,8). La pesquisa se realiza a través de la dosificación de TIR en sangre de talón.

El Banco de Previsión Social (*BPS*, *Instituto de la Seguridad Social de Uruguay*) centraliza el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con FQ de todo el país, tanto del sector público como del sector privado⁽⁹⁾.

Revisión Bibliográfica

Objetivos

- Realizar una revisión y análisis crítico de la literatura existente sobre los test de laboratorio disponibles para el diagnóstico de FQ y sobre las estrategias y algoritmos utilizados a nivel mundial.
- Describir los test disponibles en Uruguay, así como el algoritmo que se emplea actualmente.

Metodología

Se realizaron búsquedas bibliográficas en la literatura existente a través de los buscadores *Pubmed*, *Scielo* y *Timbó*. Se seleccionaron artículos publicados en los últimos 10 años como "review", "clinical trial" o "meta-analysis".

Se realizó una búsqueda para cada uno de los test diagnósticos utilizados, por separado, y otra búsqueda para las distintas estrategias y algoritmos diagnósticos existentes.

Se utilizaron las siguientes palabras clave:

- para tripsinógeno inmunorreactivo: "immunoreactive trypsinogen" OR "TIR" OR "IRT" AND "cystic fibrosis".
- para test del sudor: "sweat test" OR "sweat testing" OR "sweat chloride" AND "cystic fibrosis".
- para potencial transepitelial nasal: "nasal potential difference" AND "cystic fibrosis".
- para diagnóstico genético: "genome" OR "genetic" AND "diagnosis" AND "cystic fibrosis".
- para cribado neonatal: "neonatal screening" AND "cystic fibrosis".

De los artículos identificados se analizó el resumen y se seleccionaron los de mayor interés.

Test diagnósticos disponibles

Tripsina Inmuno-Reactiva (TIR)

La dosificación de TIR es el test diagnóstico utilizado para el screening neonatal de FQ en varios países⁽¹⁰⁾.

En 1979 se demostró que los valores de TIR estaban elevados en muestras de sangre obtenidas de cordón umbilical de recién nacidos afectados de FQ. A partir de este descubrimiento la determinación de TIR en una gota de sangre seca se utilizó como método definitivo por ser simple, fiable y de alta sensibilidad⁽¹⁾. Actualmente en Uruguay se utiliza este método de screening neonatal.

La tripsina se sintetiza y secreta desde las células acinares del páncreas exócrino como un precursor o proenzima, el tripsinógeno.

Las concentraciones elevadas de tripsina en sangre se producen como consecuencia del reflujo de dicha enzima desde los conductos pancreáticos hacia la circulación, en caso de obstrucción parcial o completa de los canales pancreáticos.

• Técnica de determinación

Se realiza mediante el análisis de sangre seca entera impregnada en papel de filtro. La extracción puede realizarse durante la primera semana de vida.

Existen distintas técnicas para la cuantificación de la tripsina: radioinmunoensayo (RIA), inmunofluorescencia a tiempo retardado (DELFA) o enzimoimmunoensayo (ELISA). Los valores de normalidad varían según la técnica utilizada (6, 11, 12).

• Interpretación de los resultados

En recién nacidos con edad gestacional inferior a 28 semanas, bajo peso al nacer (<2.500 g) y raza negra o asiática, se elevan al doble los valores de normalidad de TIR (6). Los portadores de un solo alelo mutado pueden mostrar valores de TIR más elevados que la población general (6, 13). El punto de corte de normalidad del valor de TIR varía en diferentes países.

En Uruguay al inicio de su implementación se utilizó como punto de corte 43 ug/L para la primera y la segunda determinación de TIR (7, 8).

método de Gibson-Cooke en 1959, *el test del sudor continúa siendo la prueba de laboratorio más importante para confirmar el diagnóstico* (6).

Se recomienda la dosificación de cloro frente a la dosificación de sodio. En individuos sanos, con la edad puede producirse un aumento en la concentración de sodio en sudor, lo que no sucede con la concentración de cloro.

La técnica estándar para su realización es el método de Gibson y Cooke, que consiste en la administración trasdérmica de pilocarpina por iontoforesis para estimular la secreción de las glándulas sudoríparas, seguido por la recolección del sudor en papel de filtro y la posterior cuantificación y análisis del cloruro por cloridómetro digital.

Existe un método alternativo que consiste en recoger la muestra en un tubo especial de plástico, en sistema Macroduct y la posterior medición de cloruro de sodio a través de conductividad (14). Ambos métodos están disponibles en Uruguay.

Se recomienda que en neonatos asintomáticos con un test de screening positivo, el test de sudor se realice a partir de las 2 semanas de edad y con un peso corporal mínimo de 2000 g. En RN sintomáticos el test se puede realizar a partir de las 48 horas del nacimiento; aunque existen más probabilidades de resultados no concluyentes (15).

El volumen de sudor recolectado se define como suficiente cuando contiene al menos 75 mg de sudor obtenidos por método de Gibson y Cooke y al menos 15 uL obtenidos por método de Macroduct. Influyen en el volumen de sudor: edad, sexo, peso corporal, raza, condición de la piel y sistema de recolección utilizado (16).

• Interpretación de los resultados

Los valores de referencia del test de sudor varían según la técnica utilizada (Ver Tabla 1) (2, 17). Estos valores deben ser aplicados a todos los pacientes, sin distinción de edad.

La *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF) recomienda valores de referencia distintos para menores de seis meses; en los cuales un valor menor de 29 mmol/L descarta la enfermedad, de 30 a 59 mmol/L se considera intermedio y más de 60 mmol/L confirma FQ (14).

Los falsos negativos del test pueden deberse a *errores metodológicos* (recogida de sudor insuficiente, errores en la calibración del equipamiento, personal no experimentado), o a determinadas *condiciones del paciente* como presencia de edemas, deshidratación o determinadas patologías subyacentes (*fucosidosis, hipotiroidismo no tratado, eczema, diabetes insípida nefrogénica, etc.*) (2, 18).

Los resultados del test del sudor deben ser evaluados a la luz del cuadro clínico y la edad del paciente y no como único elemento diagnóstico (2). (Ver Tabla 1)

Diferencia de Potencial Nasal (DPN)

El epitelio respiratorio ciliado regula la composición de fluidos periepiteliales mediante el transporte activo de iones sodio y cloro. Este transporte iónico genera una *diferencia de potencial transepitelial* que puede medirse in vivo y

Valores de referencia de Test del Sudor		
Técnica de Gibson y Cooke		
Valores de Cloro en Sudor	Resultado	Interpretación
> 60 mEq/L	Positivo	Debe reiterarse para certificar el diagnóstico
40 a 60 mEq/L	Limítrofe	Debe reiterarse el test
< 40 mEq/L	Negativo	Descarta el diagnóstico
Valores de Referencia según la técnica de Macroduct más conductividad		
Valores de Cloro de Sodio en Sudor	Resultado	Interpretación
> 80 Eq/L	Positivo	Debe confirmarse con técnica de Gibson y Cooke
50 - 80 Eq/L	Limítrofe	Repetir prueba con técnica de Gibson y Cooke
< 50 Eq/L	Negativo	Descarta el diagnóstico

Tabla 1

Actualmente se utiliza como punto de corte para la primera determinación 100 ug/L y para la segunda 60 ug/L.**

Diferentes entidades pueden cursar con hipertripsinemia no relacionada con FQ y pueden originar falsos positivos del estudio:

- muestras recogidas muy precozmente,
- hipertripsinemia transitoria del recién nacido,
- sufrimiento fetal,
- stress perinatal,
- puntuación baja de test de Apgar,
- distress respiratorio,
- hipoglucemia,
- infecciones congénitas,
- trisomía 13 y 18,
- diabetes insípida nefrogénica,
- insuficiencia renal, atresia intestinal y
- ciertas afecciones hepáticas (6, 13).

Los niveles de TIR pueden estar falsamente descendidos en recién nacidos afectados por íleo meconial (*probabilidad superior al 30% de resultados falsos negativos*) (2). Los portadores de estenosis yeyunal o ileal pueden tener niveles normales de TIR.

Proteína Asociada a Pancreatitis (PAP)

La proteína asociada a pancreatitis (PAP) se sintetiza en el páncreas cuando existe daño o estrés de este órgano (1). En la FQ el páncreas comienza su afectación en la vida intrauterina, con el consiguiente aumento de la PAP. Se ha demostrado el aumento en la concentración de PAP en sangre de neonatos con FQ (1).

El *muco PAP kit* es un test de ELISA optimizado para testear la PAP en gotas de sangre entera seca en papel de filtro (13). Este test puede formar parte de la pesquisa neonatal, complementando la detección de la TIR.

Test del Sudor

La cuantificación de *cloruro en sudor* es un pilar fundamental para el diagnóstico de FQ. Desde que se estandarizó el

depende de la concentración de los diferentes iones, siendo negativa respecto a la submucosa.

Las anomalías del transporte iónico en el epitelio respiratorio de pacientes con FQ se asocian con un patrón de DPN diferente al de individuos normales. Esta es la razón fundamental para el uso de este test como ayuda diagnóstica.

A pesar de ser un método reproducible, de bajo costo, poco invasivo y que cuantifica de manera directa alteraciones fisiopatológicas presentes, posee importantes limitaciones que dificultan su aplicación sistemática (19).

En la mayoría de los casos no es necesaria la realización de este test para llegar al diagnóstico de FQ, aunque puede ser de gran ayuda en casos atípicos, en los que otras pruebas no son concluyentes (20).

Diagnóstico Genético

La confirmación de la alteración genética es un pilar diagnóstico importante. Se han identificado más de 1800 mutaciones relacionadas con la enfermedad, de las cuales la más frecuente es la ΔF508. Dicha mutación provoca la pérdida de una fenilalanina en el primer pliegue ligador de nucleótidos de la proteína reguladora de conductancia de transmembrana de fibrosis quística CFTR.

La frecuencia de las mutaciones varía de acuerdo a las poblaciones. La ΔF508 se encuentra en 70% o más de los cromosomas de pacientes portadores de FQ en Europa septentrional; en Europa meridional esta frecuencia es menor.

Existe un grupo de mutaciones que se asocia con determinada etnia y que representa 1-7% de las mutaciones (21).

Actualmente existen kits comerciales que permiten detectar, mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la presencia del conjunto de mutaciones más frecuentes en la población mundial, y pueden ser utilizadas como parte de los protocolos diagnósticos (4). Dichos kits deben tener la capacidad de detectar al menos 80% de los alelos mutantes en la población a la que pertenece el paciente (4).

Los kits comerciales disponibles en Uruguay, desarrollados para poblaciones de Europa y Estados Unidos, detectan entre 12 y 31 mutaciones. Estos sistemas, en su mayoría, incluyen las mutaciones más frecuentes de nuestra población y permiten alcanzar adecuados niveles de sensibilidad (75-80%) (1).

En caso de ser necesario se puede realizar la secuenciación completa del gen CFTR, la cual permite detectar mutaciones o arreglos nuevos o complejos. Este método cuenta con una sensibilidad aproximada al 100% (21).

Indicaciones para realizar el estudio genético

- Para confirmación del diagnóstico en casos dudosos.
- Diagnóstico en recién nacidos con patología sugestiva.
- Diagnóstico presintomático en recién nacidos y lactantes con sospecha de FQ por antecedentes familiares o pesquisa neonatal positiva.
- Definición genotípica de pacientes con FQ confirmada y detección de portadores asintomáticos en la familia, para adecuado asesoramiento genético.

** Datos no publicados, obtenidos a través de comunicación directa del equipo multidisciplinario de asistencia a niños con FQ, BPS.

La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud



Tendencias
EN MEDICINA

• Actualización médica continua

• Todas las especialidades médicas y quirúrgicas

• Escrita por destacados profesionales



Tendencias
EN MEDICINA

Contactenos:
www.farmanuario.com - tendencias@farmanuario.com

- Presentación atípica.
- Diagnóstico prenatal en biopsia de vellosidades coriónicas o amniocentesis.
- Diagnóstico preimplantatorio

El conocimiento de la mutación es útil para predecir ciertas características fenotípicas, como la afectación de función pancreática, ya que existe una correlación entre el genotipo y el fenotipo. También es útil en la caracterización de pacientes para el diseño e implementación de futuras estrategias terapéuticas y para realizar asesoramiento genético (2).

Algoritmos diagnósticos

Existen dos puntos de partida para llegar al diagnóstico de FQ:

- el hallazgo de una prueba de TIR anormal o
- la sospecha clínica por la presencia de signos y síntomas compatibles.

Diagnóstico por pesquisa o cribado neonatal

El cribado o pesquisa neonatal otorga la oportunidad de diagnosticar en forma temprana la FQ e iniciar un tratamiento precoz, lo que podrá modificar el curso de la enfermedad.

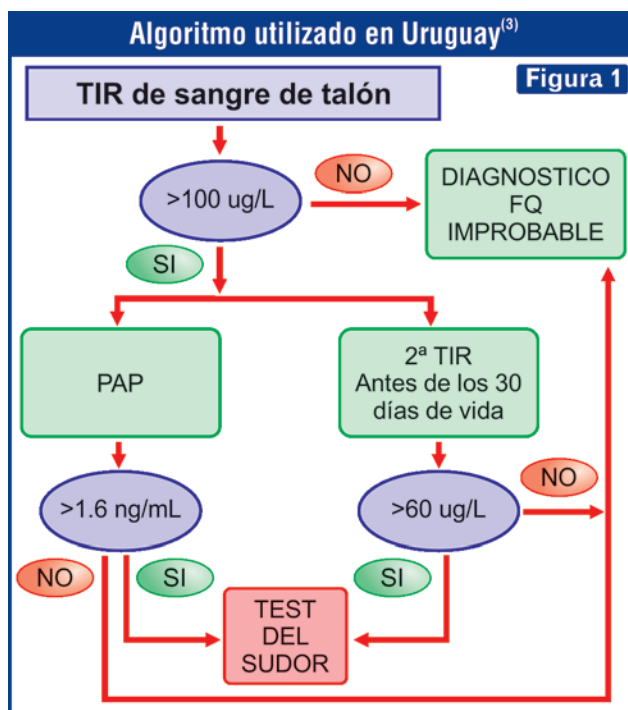
Los test diagnósticos que pueden utilizarse son

- la dosificación de TIR,
- el análisis de mutaciones genéticas y
- la dosificación de PAP.

La pesquisa comienza con la dosificación de TIR.

Cuando el valor de TIR está alterado se plantean dos opciones posibles a seguir: *realizar una segunda TIR (TIR-TIR) o realizar la búsqueda de mutaciones genéticas (TIR-ADN).*

Si la segunda dosificación de TIR está alterada o el estudio genético es positivo, se solicitará un **test de sudor**.



Si la concentración de cloruro es ≥ 60 Eq/L, se confirma la presencia de FQ.

Si esta dosificación se encuentra entre 30 y 59 Eq/L es posible el diagnóstico de FQ y son necesarios otros test para confirmar el diagnóstico (segundo test de sudor, DPN, estudio genético).

Si el resultado es ≤ 29 Eq/L es improbable el diagnóstico de FQ.

En otros países se utiliza la estrategia TIR-PAP. Su sensibilidad parece ser comparable a la estrategia TIR-ADN, pero se necesitan más estudios de investigación (1).

sigue

Bibliografía

- Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD. (Eds): Tratado de Fibrosis Quística. 2012. Editorial Justim SL. Madrid, España.
- Castaños C, Rentería F. Consenso Nacional de Fibrosis Quística. Arch Argent Pediatría 2008; (Supl) 106 (5): e01-52.
- De Abreu e Silva F, Caldeira Reis F. Fibrosis Quística en Brasil. Neumol Ped 2010; 5 (1): 39-41.
- Pizzo L. Desarrollo de herramientas para mejorar el diagnóstico molecular y asesoramiento genético de Fibrosis Quística en Uruguay [Tesis de Maestría]. [Montevideo]: Facultad de Ciencias, UdelaR; 2013.
- Zielenski J. Genotype and Phenotype in Cystic Fibrosis. Respiration 2000; 67 (2): 117-33.
- Oliva C, Velasco M, Aguilar A, Machado F, Callejón A, Cabrera G y cols. Cribado Neonatal de Fibrosis Quística en la Comunidad Autónoma de Canarias 2009-2012. Canar Pediatría 2013; 37 (2): 64-72.
- Machado ME. Pesquisa Neonatal de Fibrosis Quística en Uruguay. Rev Asoc Quím Farm Urug 2013; 65: 22-7.
- Queiruga G, Queijo C, Lemes A, Machado M, Garlo P. Sistema Nacional de Pesquisa Neonatal en Uruguay. Mem Inst Investig Cienc Salud 2011;9 (2): 72-7.
- BPS. Instituto de Seguridad Social. Proyecto Centro de Referencia Nacional en Defectos Congénitos y Enfermedades Raras (CRENADECER). www.bps.gub.uy/8522/ (consulta: 15 de febrero de 2015).
- Vázquez Cordero C. Beneficios clínicos del diagnóstico precoz de la fibrosis quística mediante el cribado neonatal. Soc Vasco-Navar Pediatría 2011; 43 (1): 15-18.
- Immunoreactive trypsinogen (IRT) as a biomarker for cystic fibrosis: Challenges in newborn dried blood spot screening. Therrell B, Hannon H, Hoffman G, Ojodu J, Farrell P. Mol Genet and Metab 2012; 106 (1): 1-6.
- Weber R, Pavan M, Souza AC de, Castro SM de. An evaluation of IRT neonatal analytical performance in AutoDELFIA®. J Bras Patol E Med Lab 2013;49 (6): 388-90.
- Sarles J, Barthelémy s, Férec C, Iovanna J, Roussey M, Farriaux JP et al. Blood concentrations of pancreatic associated protein in neonatal screening for cystic fibrosis. Arch Dis Child Fetal Neonatal 1999; 80 (2): F118-F122.
- Barrio Gómez de Agüero MI, García Hernández G, Gartner S. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística. An Pediatría Asoc Esp Pediatría 2009; 71 (3): 250-64.
- Laguna TA, Lin N, Wang Q, Holme B, McNamara J, Regelman WE. Comparison of Quantitative Sweat Chloride Methods after Positive Newborn Screen for Cystic Fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2012 Aug 47 (8). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3856863/>
- Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. J Pediatr 2008; 153 (2): S4-S14.
- Ministerio de Salud. Guía Clínica Fibrosis Quística Santiago: Minsal, 2007.
- Ortigosa L. Fibrosis quística. Aspectos diagnósticos. Colomb Médica 2007; 38 (1): 41-49.
- Domingo-Ribas C, Bosque-García M. Prueba de la diferencia de potencial nasal para el diagnóstico de la fibrosis quística. Arch Bronconeumol 2006; 42 (1): 33-8.
- Valiulis A, Skurvydien I, Misevičien V, Kasnauskien J, Vaidelien L, Utkus A. Relevance of nasal potential difference in diagnosis of cystic fibrosis among children. Med Kaunas Lith 2013; 49 (4): 185-90.
- Vaglio A, Pizzo L, Quadrelli A, Gueçaiburú R, Pagano S, Quadrelli R. Limitaciones de los estudios de genética molecular en el proceso diagnóstico de fibrosis quística. Rev Médica Urug 2011; 27 (3): 129-37.

Tras la confirmación diagnóstica definitiva debe comenzarse en forma inmediata la evaluación clínica del paciente, el tratamiento oportuno y asesoramiento familiar.

Es importante la realización de test de sudor a los hermanos aunque estos sean asintomáticos, independientemente de la edad ⁽¹⁶⁾.

Diagnóstico a partir de sospecha clínica

Cuando el diagnóstico no se realiza mediante el cribado neonatal, el punto de partida para el diagnóstico es la clínica que presenta el paciente.

Se considera fenotipo compatible con FQ las siguientes características clínicas ⁽²⁾:

- Enfermedad sinopulmonar crónica.
- Anormalidades gastrointestinales o nutricionales sin otra causa evidente.
- Síndrome de pérdida de sal.
- Azoospermia
- Hermano de portador de FQ.

En pacientes que presenten una o más de estas características se realizará **test de sudor**.

La interpretación del resultado será como se detalló previamente. Para la confirmar el diagnóstico se necesitan 2 determinaciones de cloruro ≥ 60 mEq/L.

El diagnóstico de FQ en Uruguay

En Uruguay, desde la introducción de la pesquisa neonatal para FQ, el diagnóstico a través del cribado se basa en la estrategia TIR-TIR.

A partir de 2011 se adicionó la medición de la PAP. El uso de este test se justifica por:

- La TIR es muy sensible pero poco específica, por lo que puede ser alto el porcentaje de falsos positivos.
- El procesamiento conjunto de ambas pruebas marcadores aumenta el valor predictivo positivo.
- La TIR no puede ser utilizada después de los 30 días de vida del niño, a diferencia de la PAP que sí puede ser utilizada luego de este período ⁽⁷⁾.

Esta revisión fue realizada como Monografía del curso Metodología Científica II de la Facultad de Medicina.

Desde la incorporación de la PAP se adoptó el algoritmo TIR-PAP. Se calcularon los puntos de corte en pacientes con FQ ya diagnosticada ⁽⁷⁾.

El algoritmo comienza con la realización de la dosificación de TIR a partir de una muestra de sangre obtenida por punción de talón, que se realiza a todos los recién nacidos.

Si el resultado de esta prueba es positivo (>100 ug/L), se realiza una primera PAP a partir de la misma muestra de sangre. Inmediatamente se solicita una nueva muestra de sangre para la segunda determinación de TIR y PAP.

Si el valor de la segunda TIR es > 60 ug/L se considera una prueba positiva. El punto de corte de la PAP es 1.6 ng/mL. (Ver Figura 1).

Si el paciente tiene más de treinta días sólo se realizará PAP. Los niños que presentan una de las pruebas de pesquisa positiva y la otra negativa deber ser referidos al equipo especializado para continuar la valoración diagnóstica.

En los siguientes casos es improbable la FQ y no se requieren otros estudios:

- Pacientes con primera determinación de TIR negativa.
- Pacientes en los que la segunda TIR es negativa.
- Niños con segunda determinación de PAP normal, siempre y cuando la segunda TIR sea negativa.

En los siguientes casos deberán realizarse test confirmatorios para FQ ⁽⁹⁾:

- Pacientes que presentan una segunda prueba de TIR elevada.
- Niños con la segunda dosificación de PAP elevada.
- Niños que presentan valores en ascenso entre la primera y la segunda determinación de PAP.

En estos casos el primer estudio confirmatorio a realizar es el test de sudor. Si el resultado es positivo se confirma la patología, de lo contrario se descarta. En los casos con resultado intermedio o negativo, pero con alta sospecha clínica se plantea la realización de análisis genético para confirmar el diagnóstico.

En Uruguay la DPN no integra el algoritmo diagnóstico ya que dicho test no está disponible en el país ⁽⁹⁾.

Recibido: 9/03/2015
Aprobado: 22/04/2015