

DIAGNÓSTICO: Desde el recién nacido al adulto

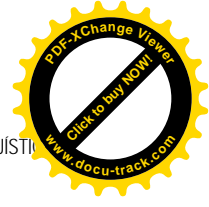
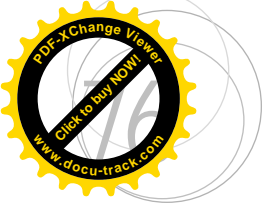
CARLOS VÁZQUEZ CORDERO.

Introducción

La fibrosis quística (FQ), es la enfermedad hereditaria potencialmente letal más frecuente en las poblaciones de ascendencia europea, con una incidencia que oscila generalmente entre 1/2000 y 1/6000 recién nacidos vivos. En España se disponen datos procedentes de varias Comunidades Autónomas, en las que existe desde hace años un programa de cribado neonatal de la fibrosis quística. La incidencia encontrada, ha sido de 1/4500 en Castilla-León¹, y de 1/5000 a lo largo de 7 años, con más de 537.000 recién nacidos cribados, en Cataluña². Las manifestaciones más frecuentes de la enfermedad son insuficiencia pancreática exocrina en alrededor del 85-90% de los casos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa característica, que se desarrolla con el tiempo en casi todos los casos, azoospermia obstructiva por anomalías anatómicas en el tracto urogenital en la casi totalidad de los varones, y altas concentraciones de cloro y sodio en el sudor, en más del 98% de los casos. La presentación clínica es muy variable: desde la clásica grave, con síntomas malabsortivos y respi-

ratorios crónicos desde poco después del nacimiento, a la atípica o monosintomática: esterilidad, síntomas debidos a las pérdidas excesivas del sal por el sudor, o poliposis nasal y sinusitis³. Los avances producidos en el tratamiento de los pacientes a cargo de Equipos Multidisciplinarios agrupados en Unidades de Referencia que controlan a un alto número de pacientes han llevado a espectaculares aumentos en la supervivencia de los pacientes, como atestiguan los datos de los Registros de Pacientes en que cohortes sucesivas de pacientes muestran constantes incrementos en la supervivencia comparada con las de los pacientes nacidos en décadas anteriores. La supervivencia mediana de los pacientes nacidos en las últimas décadas solo es posible estimarla mediante modelos matemáticos, y predicen que está actualmente en la sexta década de la vida para los pacientes nacidos recientemente⁴. El facilitar lo antes posible consejo y tratamiento experto, es primordial, y ello solo es factible mediante un diagnóstico precoz.

Desde hace casi 50 años⁵, se dispone de la herramienta básica para el diagnóstico: el test del sudor,



que siguiendo la metodología adecuada (la que requiere el llamado "test del sudor cuantitativo de iontoforesis con pilocarpina o Q.P.I.T.) tiene un alto grado de fiabilidad en la discriminación de las poblaciones normal y FQ. Los criterios clásicos de diagnóstico de la enfermedad son: la constatación de una concentración de cloro en el sudor, mediante Q.P.I.T., superior a 60 mmol/l, junto con uno o más de los siguientes rasgos: insuficiencia pancreática exocrina, enfermedad pulmonar sugestiva, o historia de FQ en hermanos o primos hermanos³.

En 1989 el gen FQ fue identificado y clonado⁶. Está localizado en el brazo largo del cromosoma 7. Consta de 250 kb, distribuidos en 27 exones, y codifica una glicoproteína transmembrana de 1480 aminoácidos, que funciona como un canal de cloro regulado por el cAMP, y fue denominada "regulador de la conductancia transmembrana FQ" o CFTR. La clonación del gen FQ, inauguró una nueva era, en la que es posible la confirmación del diagnóstico, en la gran mayoría de los pacientes, mediante el hallazgo de mutaciones en ambas copias de su gen FQ o gen CFTR. Por otra parte, la descripción de anomalías características del transporte iónico a nivel del epitelio respiratorio⁷, facilitó el desarrollo de métodos, potencialmente de utilidad clínica en el diagnóstico, mediante el estudio in vivo de las características bioeléctricas del epitelio nasal.

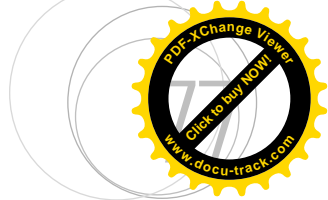
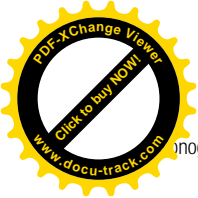
Diagnóstico

El diagnóstico de la Fibrosis Quística, no siempre es sencillo, por más que sea evidente en la mayoría de los casos., y se ha estimado que entre un 5 y un 10% de los casos pueden tener dificultades en el diagnóstico clínico. Hoy se sabe que el espectro del tiempo de presentación de la Fibrosis Quística abarca desde el feto en el que se encuentra una hipercogenicidad intestinal, hasta el adulto, con una historia de muchos años de evolución, y una afectación en ocasiones grave. En un 8% de los casos en Norteamérica el diag-

nóstico se realiza más allá de los 10 años de edad. En nuestro país, el gran aumento observado en la supervivencia de los afectados, ha difundido el conocimiento de la enfermedad entre los Especialistas de Adultos, principalmente los Neumólogos y ha llevado a un creciente diagnóstico de pacientes en la edad adulta⁸.

Hitos recientes en nuestro modo de entender y enfocar el diagnóstico de la FQ, lo han constituido la publicación en 1998 de las conclusiones de una Conferencia de Consenso sobre el diagnóstico de la FQ patrocinada por la Cystic Fibrosis Foundation (CFF) de los EEUU⁹, la publicación en 2001 de una clasificación de la O.M.S de la "Fibrosis Quística y trastornos relacionados"¹⁰, y más recientemente la publicación de un Consenso de la European Cystic Fibrosis Society¹¹, y de un nuevo Consenso de la CFF sobre el diagnóstico – incluido el cribado neonatal¹².

Alguno de los factores que continúan suscitando el interés son: la persistente ocurrencia de errores diagnósticos, tanto por una metodología inadecuada del test del sudor, como por la existencia ocasional, incluso con metodología adecuada, de "falsos negativos" y "falsos positivos". También se han hecho evidentes las limitaciones del estudio genético. Pese a la descripción de más de 1500 "mutaciones causantes de enfermedad" diferentes en el gen CFTR - cuyo análisis permite catalogar la gran mayoría de los alelos mutantes -, incluso la secuenciación completa de la región codificante del gen, no permite la identificación de ambas mutaciones responsables de la enfermedad en una fracción de los pacientes. Mas aún, incluso con ambas mutaciones FQ identificadas, la incertidumbre sobre las consecuencias funcionales de muchas de ellas, que ha llevado a la reciente descatalogación como mutaciones causantes de enfermedad de algunas variaciones de secuencia (ej R1117H y I148T), previamente consideradas mutaciones, y su variable correlación con el fenotipo, han subrayado la importancia de la prudencia a la hora de la interpretación de los informes de los estudios genéticos FQ, y



han puesto de nuevo al "viejo" test del sudor en el centro de los algoritmos diagnósticos.

El papel del gen CFTR en otras patologías distintas a la FQ clásica, como las bronquiectasias diseminadas, la ausencia bilateral de conductos deferentes, la aspergillosis broncopulmonar alérgica y la pancreatitis crónica, entidades en las que en los afectados a menudo se identifica una sola mutación FQ causante de enfermedad, contribuyen a que los límites del espectro de la FQ continúen siendo objeto de debate.

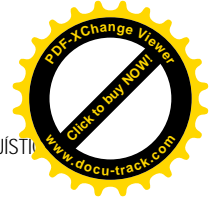
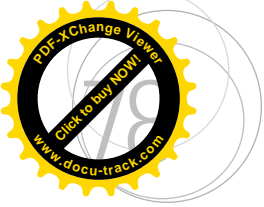
El Consenso de la CFF de 1998⁹ estableció que el diagnóstico de la FQ se debía basar en la presencia de uno o más de lo siguiente (Tabla 1): uno o más rasgos fenotípicos consistentes con FQ, o historia de la enfermedad en hermanos o primos hermanos, o un test de cribado neonatal positivo (elevación de los niveles séricos de tripsinógeno inmunorreactivo), junto con pruebas de laboratorio que indicarán "disfunción del CFTR", documentada por cualquiera de lo siguiente: concentración de cloro en el sudor elevada, identificación de mutaciones causantes de enfermedad en ambas copias del gen CFTR, o alteraciones características en el transporte iónico a través del epitelio nasal mediante mediciones de la diferencia de

potencial transepitelial o "PD". Los rasgos fenotípicos consistentes con FQ son cualquiera de los siguientes solos o en combinación: 1 enfermedad sinopulmonar crónica sugestiva, 2 Alteraciones características gastrointestinales y nutricionales, 3 Síndromes debidos a las pérdidas excesivas de sal por el sudor y 4. Ausencia bilateral de conductos deferentes en los varones (CBAVD).

Los rasgos de la enfermedad sinopulmonar crónica sugestiva son combinaciones de cualquiera de los siguientes: alteraciones radiológicas parenquimatosas persistentes en forma de hiperinsuflación, bronquiectasias y atelectasias, típicamente más acusadas en lóbulos superiores sobre todo el derecho, limitación crónica del flujo aéreo, tos crónica productiva de espectoración purulenta, pólipos nasales, pansinusitis radiológica, mucocele, y acropaquias. La infección bronquial persistente con *Pseudomonas aeruginosa* mucoide de comienzo en la infancia o adolescencia es casi patognomónica. Cultivos de esputo persistentemente positivos a *Staphylococcus aureus*, complejo *Burkholderia cepacia*, o *Aspergillus fumigatus*, son sugestivos, aunque también pueden ocurrir en pacientes con otras patologías. La aspergillosis broncopulmonar alérgica es frecuente en niños con FQ, y

Tabla 1 - Criterios diagnósticos de la fibrosis quística
(Consenso CFF 1998)

- Uno o más rasgos fenotípicos característicos
 - O historia de FQ en un hermano o primo hermano
 - O cribado neonatal positivo (T.I.R.)
- Y evidencia de disfunción del CFTR mediante uno o más de lo siguiente
 - Concentración de Cl en sudor elevada en 2 ocasiones
 - Presencia de 2 mutaciones causantes de enfermedad
 - PD nasal anormal



muy rara en niños con asma, y a cualquier edad debe propiciar una investigación completa para excluir FQ. El Consenso Europeo de 2006¹¹ clasifica estas manifestaciones como “altamente sugestivas”: Infección bronquial persistente con *Pseudomonas aeruginosa* mucóide, o *Burkholderia cepacia*, bronquiectasias en ambos lóbulos superiores, o pólipos nasales en los niños), considerando a las demás como “menos específicas”.

Las manifestaciones gastrointestinales incluyen: alteraciones intestinales: íleo meconial y síndrome de obstrucción intestinal distal, pancreáticas (insuficiencia pancreática exocrina en aproximadamente en un 85% de los casos, ocasionalmente pancreatitis aguda recurrente, frecuentes anomalías en el metabolismo de la glucosa que van desde intolerancia a la glucosa, a la diabetes insulino-dependiente, pasando por la diabetes con normoglucemia en ayunas, hepáticas: cirrosis biliar focal o multilobular, y nutricionales: retraso ponderoestatural, anemia-hipoproteinemia-edemas, o evidencia clínica o bioquímica de deficiencia de vitaminas liposolubles. Los síndromes de pérdida salina por el sudor, incluyen la alcalosis hipoclorémica crónica, que es dentro de ellos la presentación más frecuente en nuestro medio, y la deshidratación hiponatémica aguda con shock. El Consenso Europeo clasifica como “muy sugestivas”: el íleo meconial, la insuficiencia pancreática exocrina en niños, la alcalosis hipoclorémica en ausencia de vómitos, y la ausencia bilateral de deferentes, y al resto como “menos específicas”.

La reticencia de muchos clínicos a diagnosticar de FQ a un adulto, cuya única manifestación es la infertilidad, o los pólipos nasales, y los dilemas que ocasionalmente se producen al diagnosticar mediante cribado neonatal a lactantes que durante largo tiempo no tienen ningún síntoma de la enfermedad, han llevado a algunos autores a proponer para estos casos denominaciones como “pre-Fibrosis Quística”, “fibrosis quística subclínica” o “enfermedad mediada por el CFTR”¹³, que no ganaron una aceptación unánime.

En 2001 un grupo de expertos de la OMS y la European Cystic Fibrosis Society¹⁰, proponen una nueva clasificación para la “fibrosis quística y trastornos relacionados” para que fueran codificados en la undécima edición de la International Classification of Diseases (ICD-11), publicada por la OMS. La propuesta se basa en que la clasificación, ya que es una herramienta para los clínicos, se debe hacer principalmente sobre una base clínica, y no de laboratorio, y recoge las incertidumbres existentes en el conocimiento de la fisiología del CFTR, y de las consecuencias de su disfunción, y considera que cuando la afectación clínica se reduce a un solo órgano, por ejemplo en casos de CBAVD, pancreatitis, o Aspergillosis broncopulmonar alérgica de manera aislada, es mejor no utilizar la etiqueta diagnóstica “fibrosis quística”. El documento acordó que bajo el título de “fibrosis quística y trastornos relacionados” figurara un listado con las siguientes entidades – cuyos límites precisos no detalla –:

- Fibrosis Quística clásica con insuficiencia pancreática (PI)
- Fibrosis Quística clásica con suficiencia pancreática (PS)
- Fibrosis Quística Atípica
- Fibrosis Quística especificada de otra forma
- Fibrosis Quística no especificada de otra forma
- Azoospermia obstructiva aislada
- Pancreatitis crónica*
- Aspergillosis broncopulmonar alérgica (ABPA)*
- Bronquiectasias diseminadas*
- Panbronquiolitis difusa*
- Colangitis esclerosante*
- Hipertripsinemia neonatal*

(* = con al menos una mutación identificada en el gen CFTR)

El consenso declara al final, que “es probable que esta clasificación, necesite ser revisada, en el futuro, a

medida que nuestro conocimiento y comprensión de estas entidades aumente”.

Los cambios conceptuales respecto a las Conclusiones del Consenso de la CFF, fueron desarrollados en el reciente Consenso Europeo de 2006¹¹, que colocan de nuevo la clínica y el test del sudor en el centro del diagnóstico de la fibrosis quística, y propone unos algoritmo sobre la metodología diagnóstica a seguir, partiendo del resultado del test del sudor (Figura 1) a ser utilizado en todos los casos, salvo en el del cribado neonatal, en el que se propone otro algoritmo, que parte del resultado del estudio genético de los casos con un test positivo (Figura 2).

Las Tabla 2 y 3 muestran la propuesta del Consenso del 2006 de diagnosticar “fibrosis quística clásica”, en presencia de al menos una manifestación fenotípi-

ca, junto con una concentración de cloro en el sudor ≥ 60 mmol/l, y “fibrosis quística no clásica o atípica” en presencia de un test del sudor “borderline” (definido por una concentración de cloro en el sudor de 30-59 mmol/l), o incluso “normal” (cloro < 30 mmol/l), junto con la presencia de 2 mutaciones causantes de enfermedad y/o un PD nasal alterado.

El Consenso 2006, declara que “para algunos pacientes con fibrosis quística no clásica y afectación de un solo órgano, puede ser mas apropiado utilizar una etiqueta diagnóstica alternativa según la propuesta de la clasificación de la OMS de trastornos relacionados con la fibrosis quística”.

La Figura 1 representa de manera simplificada el primero de los algoritmos diagnósticos, propuestos. Hace notar que existen 3 situaciones en la práctica

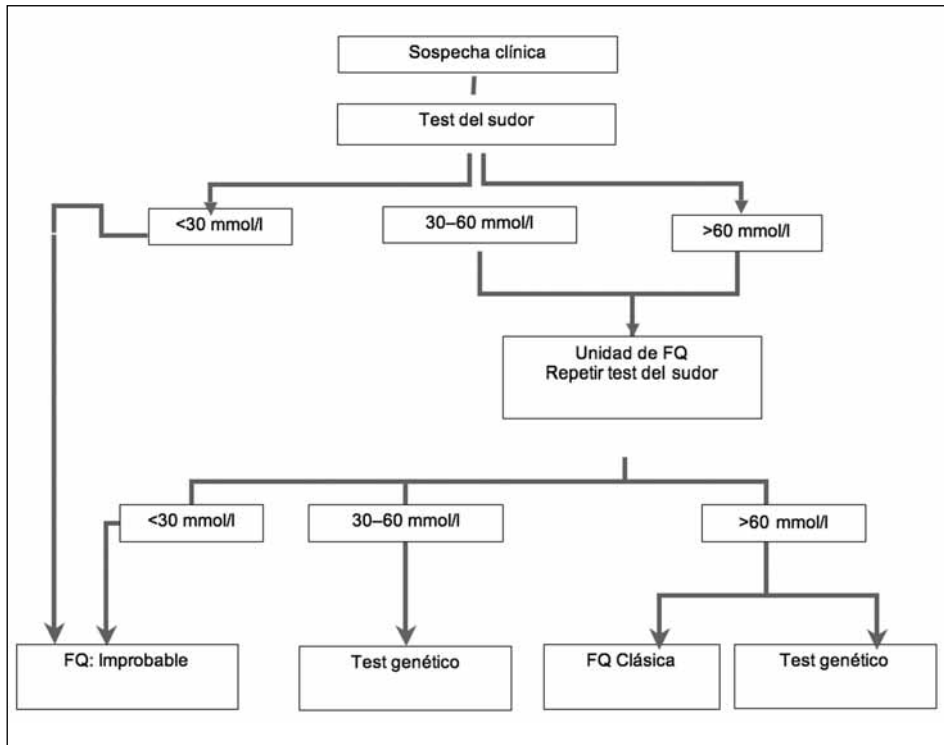


Figura 1. Algoritmo diagnóstico partiendo del test del sudor en pacientes con sospecha clínica de fibrosis quística (Consenso Europeo 2006. Modificado de ref 11).

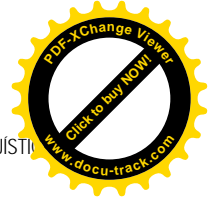
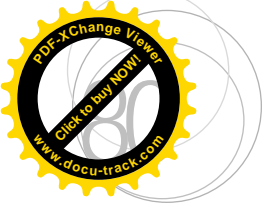


Tabla 2 - Criterios diagnósticos de la fibrosis quística
(Consenso ECFS 2006)

- Fibrosis Quística Clásica o Típica
 - ≥ 1 característica fenotípica \longrightarrow - Enfermedad sinopulmonar crónica
 - +
 - Alteraciones digestivas y nutricionales
 - Cl sudor ≥ 60 mmol/l
 - Síndromes pierde-sal
 - Ausencia bilateral de deferentes
 - Otras características \longrightarrow - Generalmente 2 mutaciones identificadas
 - Suficiencia o insuficiencia pancreática
 - Evolución clínica variable

Tabla 3 - Criterios diagnósticos de la fibrosis quística
(Consenso ECFS 2006)

- Fibrosis Quística no Clásica o Atípica
 - ≥ 1 característica fenotípica
 - +
 - Cl sudor "dudoso" (30-60 mmol/l) o "normal" (< 30 mmol/l)
 - +
 - 2 mutaciones en el gen CFTR identificadas y/o PD nasal alterado
 - Otras características \longrightarrow - Suficiencia pancreática
 - Afectación pulmonar leve
 - Afectación de uno o más órganos

clínica en la que se puede plantear el diagnóstico de fibrosis quística: un test de cribado neonatal positivo, sospecha clínica por los síntomas del paciente, o historia familiar de fibrosis quística en un hermano. En los dos últimos casos, se debe utilizar el algoritmo de la Figura 1, que parte del resultado del test del sudor. Cuando el test del sudor en la Unidad de Fibrosis Quística, confirma que la concentración de cloro es igual o mayor a 60 mmol/l, se efectúa el diagnóstico

de fibrosis quística clásica, siendo conveniente aunque no necesario para la confirmación del diagnóstico, la caracterización de las mutaciones del gen CFTR.

El Consenso 2006 considera que las concentraciones de cloro en sudor de 30-59 mmol/l son dudosas o "borderline" y propone someter a todos estos pacientes a un protocolo que prosigue con la realización de

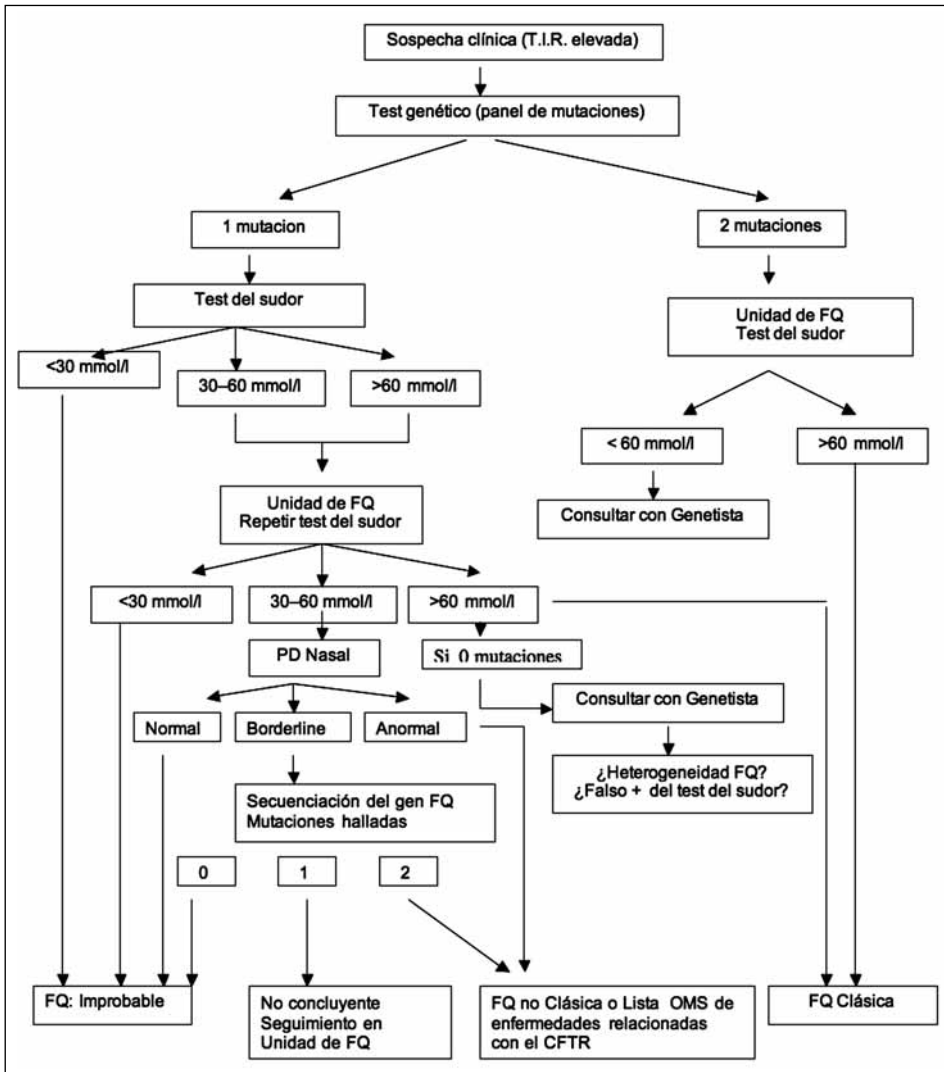
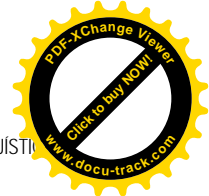
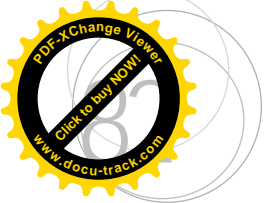


Figura 2. Algoritmo diagnóstico partiendo del estudio genético, a utilizar en los programas de cribado neonatal de fibrosis quística Consenso Europeo 2006. Modificado de ref 11)

un test genético (estudio de un panel de mutaciones mediante PCR, usando un kit comercial). Si este estudio no detecta ninguna mutación, recomienda considerar diagnósticos alternativos. Si se detectan ambas mutaciones, se puede realizar el diagnóstico de fibrosis quística no clásica o atípica, o alternativamente

elegir una de las entidades relacionadas con la fibrosis quística en la lista de la clasificación OMS. Si el test genético detecta 1 mutación, propone que se realice un estudio genético ampliado, mediante el rastreo completo de toda la región codificante del gen CFTR y sus regiones intrónicas limitrofes, así como la



realización de un PD nasal. El hallazgo de la segunda mutación o un resultado anormal del PD nasal, permitiría diagnosticar fibrosis quística atípica o entidad relacionada con la FQ (lista OMS), y un resultado negativo de ambos estudios haría replantearse el diagnóstico.

En opinión del autor, aún reconociendo el valor de este algoritmo como herramienta de trabajo, tiene dos debilidades: en primer lugar el considerar 30 mmol/l como el límite inferior de los valores borderline de la concentración de cloro en sudor, independientemente de la edad del paciente, creo no es correcto, y en segundo hay muy pocos centros con experiencia suficiente en la realización del PD nasal como para poder basar exclusivamente en su resultado, un diagnóstico de tanta trascendencia.

Diagnóstico en el recién nacido: cribado neonatal de la fibrosis quística

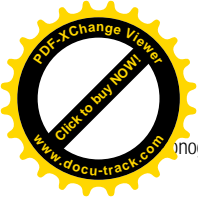
La fibrosis quística en opinión de la mayoría de los autores cumple desde hace años los criterios generalmente aceptados para ser susceptible de ser incluida en un programa de cribado neonatal¹⁴: Es una enfermedad bien definida clínica y bioquímicamente, con una morbilidad y mortalidad importantes, y una incidencia variable, pero relativamente elevada en los países de ascendencia europea. Tiene un tratamiento eficaz, si bien no curativo, que mejora grandemente la evolución, y salvo en el caso del ileo meconial, existe un intervalo suficiente entre el nacimiento y la aparición de los síntomas clínicos, lo que permite una intervención precoz. Existe un marcador bioquímico adecuado barato sensible y específico (El tripsinógeno sérico inmunorreactivo o T.I.R.), lo que facilita la implantación de programas fiables, adaptables a la población cribada, y con una muy baja proporción de falsos negativos, y aceptablemente baja de falsos positivos. Finalmente, un estudio reciente ha demostrado que el coste del tratamiento de los niños de 1 a 9

años diagnosticados a partir de sus síntomas clínicos, son superiores a los de los niños diagnosticados mediante cribado hasta el punto, de compensar los gastos del programa de cribado neonatal¹⁵.

Algunos programas de cribado neonatal de la fibrosis quística comenzaron hace más de 25 años, y desde los años 80 algunas publicaciones demostraron beneficios sostenidos en forma de mejor estado nutricional y menor morbilidad en los pacientes diagnosticados mediante cribado neonatal respecto a los diagnosticados por sus síntomas clínicos¹⁶⁻²⁰. Los resultados de un estudio randomizado realizado en los EEUU demostraron en los niños diagnosticados mediante cribado, beneficios a largo plazo: nutricionales (mejor crecimiento)¹⁹, y posiblemente neurocognitivos²⁰. Otros estudios han demostrado beneficios a largo plazo en la afectación pulmonar²¹, y en la supervivencia²².

La acumulación de evidencias favorables ha llevado a la instauración progresiva de programas de cribado neonatal de la fibrosis quística en un número creciente de países. La 5ª europea Conferencia sobre cribado neonatal de la fibrosis quística celebrada en Caen, Francia en 1997 apoyó su implementación en Europa basada en los siguientes puntos: 1 – Hay un retraso significativo desde el nacimiento hasta el diagnóstico a través de los síntomas clínicos, 2- Muchos pacientes con fibrosis quística desarrollan una sintomatología importante precozmente, 3- El tratamiento precoz produce beneficios a largo plazo, 4- Los niños diagnosticados mediante cribado ofrecen oportunidades para la investigación de nuevos tratamientos, 5 – Se dispone de un buen método de cribado (T.I.R./DNA), y 6- no existen evidencias significativas de daños asociados a la instauración del cribado neonatal de la FQ,

Recientemente existían en Europa no menos de 26 programas²³, que abarcaban – por ejemplo - a todos los niños de Francia²⁴, Irlanda, o Austria. El cribado neonatal para la fibrosis quística es desde hace tiempo universal en Australia y Nueva Zelanda y en Mayo de 2008 existían programas en marcha en 38 Esta-



dos de EEUU (www.cff.org), con previsión de su próxima implementación en los restantes Estados excepto en 2. En España el primer programa de cribado neonatal de la fibrosis quística se instauró en Cataluña en Septiembre de 1999, y fue seguido por los Programas de Baleares y de Castilla y León, y actualmente existen programas de cribado neonatal de reciente instauración en aproximadamente la mitad de las Comunidades Autónomas. La Cystic Fibrosis Foundation de los EEUU, recomienda su generalización y ha publicado recientemente una detallada guía para su implementación²⁵.

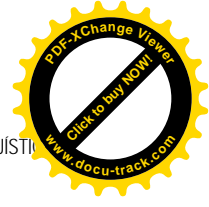
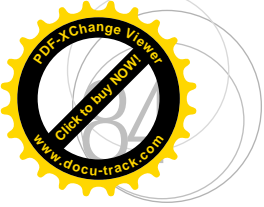
La mayoría de los Programas Existentes siguen la metodología de “un solo paso” representada en la Figura 2. Las muestras de sangre seca sobre papel de recién nacidos, obtenidas para el cribado del hipotiroidismo, fenilacetoneuria y en su caso otras metabolopatías congénitas, que muestran una T.I.R. superior al límite prefijado, para asegurar una incidencia extremadamente baja de falsos negativos (del 0.8% al 5% de las muestras con valores más altos de T.I.R. de la población total) son seleccionadas para ser estudiadas mediante un Kit genético basado en la PCR, que analiza la presencia de un panel de mutaciones que abarcan al menos el 80% de los alelos mutantes en los pacientes con fibrosis quística de la población que es cribada. A los recién nacidos a los que no se detecta ninguna mutación se considera habitualmente que tienen un test de cribado negativo, aunque en algunos Programas²⁶, a los pacientes con T.I.R. extremadamente elevadas aunque no se les detecte ninguna mutación, junto con aquellos en los que se detectan una o dos mutaciones (por tanto ya diagnosticados) son derivados a una Unidad de Referencia de FQ, donde se realiza un test del sudor (Q.P.I.T.). Los pacientes con cloro en sudor ≥ 60 mmol/l son diagnosticados de FQ, aquellos cuya concentración del cloro en sudor es < 30 mmol/l, son considerados que tienen un test de cribado negativo. A los que tienen un test del sudor con un resultado “borderline” (cloro 30-59 mmol/l), y a los que tienen un test del sudor positivo, en los que no se han identificado las

dos mutaciones, se les realiza un rastreo genético extenso del gen CFTR, para identificar la segunda mutación.

El Consenso Europeo de 2006, propone un algoritmo diagnóstico a utilizar en los programas de cribado neonatal (Figura 2), que partiendo de una elevación de los valores de T.I.R., continúa con la realización de un test genético que mediante el estudio de un panel de mutaciones de capacidad suficiente en la población a la que pertenece el paciente. Se recalca que ni el estudio genético ni el PD nasal tienen la sensibilidad, ni la especificidad del test del sudor para el diagnóstico de la fibrosis quística, y se recuerda que aunque se identifiquen 2 mutaciones, el impacto clínico de muchas de las mutaciones raras es poco conocido, e incluso algunas pueden no ser auténticas mutaciones, y muy pocas unidades poseen la experiencia suficiente como para otorgar relevancia diagnóstica a las determinaciones del PD nasal de manera aislada.

El Consenso de la CFF de 2008, propone un algoritmo diagnóstico similar a utilizar en los lactantes con TIR elevada. Si el CI en sudor es < 30 mmol/l, es muy raro que tengan FQ, y se tratará en casi todos los casos de TIR elevada + 1 mutación detectada, de portadores. Si el CI en sudor es ≥ 60 mmol/l o el estudio del panel de mutaciones FQ detecta dos mutaciones se puede confirmar el diagnóstico. Las concentraciones de CI en sudor de 30-59 mmol/l las consideran “intermedias”, y los niños que las presentan, y tienen una TIR elevada y una mutación detectada, se considera que tienen un “riesgo aumentado de tener FQ”. Recomiendan realizar un estudio genético ampliado para investigar la presencia de una segunda mutación, y que sean seguidos en una Unidad de Referencia de FQ, separados de los pacientes con FQ diagnosticada, repitiéndose el test del sudor a los 2 y 6 meses, e investigando el desarrollo de alteraciones asociadas a la FQ mediante determinaciones seriadas de elastasa pancreática fecal, cultivos orofaríngeos investigando la presencia de *Pseudomonas aeruginosa*, pruebas bioquímicas de disfunción hepática, la moni-





torización de síntomas clínicos sugestivos, y la investigación de historia de FQ en familiares. El Consenso desaconseja utilizar como herramientas diagnósticas las pruebas de función pulmonar, las mediciones del PD nasal, los lavados broncoalveolares, y los TACAR.

La metodología TIR-DNA es relativamente cara dado el coste de los kits para el estudio genético, y no es útil en caso de que éstos detecten menos del 80% de los alelos mutantes en los pacientes con fibrosis quística de la población objeto del cribado. En este caso se aplica a veces, como ocurre en la mayoría de los Programas actuales en España, una metodología de “dos pasos” consistente en repetir entre los 20-40 días de vida una segunda determinación de T.I.R a todos los niños con valores “elevados” en la primera determinación. Solo los pacientes en los que esta segunda T.I.R. está por encima de un límite prefijado para evitar falsos negativos, (0.46% de la población cribada en Cataluña) son seleccionados para la realización de test del sudor y estudio genético².

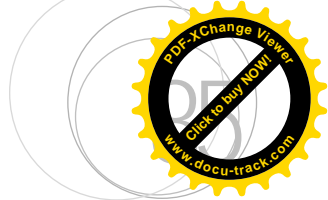
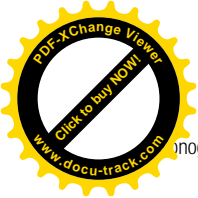
La metodología de dos pasos, aunque puede ser la única razonable en algunos programas, tiene algunos inconvenientes, como la variabilidad de la tasa de descenso de la T.I.R. en pacientes con FQ, con el riesgo potencial de falsos negativos, ya que a partir de los 30 días se ha comunicado una importante superposición en los valores de T.I.R. entre los lactantes con y sin FQ²⁷ y por otra parte dado que la segunda TIR no se determina en ocasiones hasta los 40 días, algunos pacientes ya han tenido síntomas significativos cuando se efectúa el diagnóstico. Igualmente la repetición de la determinación de la T.I.R., en un número tan elevado de lactantes que no tienen FQ, puede generar ansiedad, y exige un gran tacto en el manejo de la información a las familias.

Algunos inconvenientes generales del cribado neonatal de la FQ, son: la posible ansiedad causada en casos de falsos positivos, hasta que se confirma o excluye el diagnóstico, lo que puede ser más relevante, en los programas de cribado en dos pasos, dado el alto número de falsos positivos en la primera

determinación de T.I.R. También la detección, afortunadamente solo en una pequeña proporción de casos de fibrosis quística extremadamente leve-atípica, en los cuales no hay ninguna evidencia de beneficio por su detección precoz, y de nuevo puede ser una fuente de ansiedad para las familias, así como la detección no buscada de portadores, cuyas familias deben ser adecuadamente informadas. La idoneidad de la información suministrada a través de Profesionales con sentido común y amplia experiencia clínica en la enfermedad, puede paliar en gran medida estos problemas.

Un beneficio adicional es que la información a las familias en los Programas de cribado es normalmente a cargo de Profesionales con alta cualificación y experiencia en el campo de la fibrosis quística, en contraste con lo que frecuentemente ocurre en los pacientes diagnosticados a través de los síntomas clínicos, a cuyas familias la primera información acerca del diagnóstico y sus implicaciones deja una huella imborrable y es a menudo impartida por profesionales sin la misma cualificación especializada. Hay que tener en cuenta además que por suerte solo unos pocos de todos los portadores de FQ son detectados en los programas de cribado neonatal, pues de otro modo los gastos generados por los estudios y los profesionales necesarios para su manejo, serían enormes.

La opinión del autor es decididamente favorable a la implantación de programas de cribado neonatal de la fibrosis quística. Aún reconociendo los posibles inconvenientes referidos, y que bastantes niños son diagnosticados de todas formas por los síntomas clínicos muy precozmente, existe un importante grupo de pacientes con sintomatología digestivo-nutricional y especialmente respiratoria de meses a muchos años de evolución antes de su diagnóstico, en los que la intervención precoz sin duda habría sido muy beneficiosa. A la luz de la información disponible habría problemas éticos, y posiblemente legales, en la realización de más estudios controlados relativos a la eficacia del cribado que ya está sobradamente pro-



bada, aún teniendo en cuenta que en la mayoría de los estudios publicados¹⁶⁻²³, no se realizó ninguna estrategia de detección y tratamiento precoz de la colonización bronquial con *Pseudomonas aeruginosa*, en opinión de muchos expertos el avance más trascendental ocurrido hasta ahora en el tratamiento de la fibrosis quística, de la que se pueden beneficiar todos los niños con fibrosis quística diagnosticados mediante cribado neonatal.

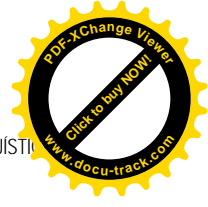
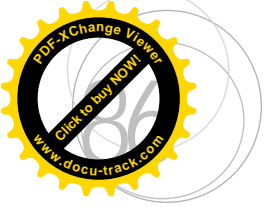
Es indispensable la centralización del diagnóstico y seguimiento de los afectados en Unidades de Referencia de FQ, para que los pacientes aprovechen todos los beneficios potenciales del cribado neonatal de la FQ.

Metodología del test del sudor y valores de referencia en las distintas edades

El test del sudor, sigue siendo pues, hoy, la herramienta fundamental para el diagnóstico de la FQ. Su realización siguiendo una metodología adecuada es esencial. El único test del sudor válido para la confirmación del diagnóstico es el test cuantitativo de iontoforesis con pilocarpina o "Q.P.I.T.", o sea el realizado por personal experto, con estimulación de la sudoración mediante iontoforesis con pilocarpina, recogida de la muestra mediante uno de los únicos procedimientos validados: papel de filtro o gasa prepesado, según la descripción originaria de Gibson y Cooke⁴, o bien el método "Macroduct", que utiliza un disco cóncavo horadado, y un tubo espiral de plástico para la recogida del sudor²⁸. En ambos casos se debe analizar en el laboratorio la muestra, determinándose la concentración de cloro exclusivamente por medio de un clorímetro para micromuestras mediante "coulometría" o "coulombimetría", esto es la titulación del cloruro de plata que se forma ante la exposición de un electrodo de plata a la solución que contiene cloro, y genera una diferencia de potencial, y si es posible también la de sodio mediante un foto-

metro de llama. No es aceptable el analizar únicamente "in situ" la conductividad eléctrica del sudor. La muestra mínima de sudor a analizar debe ser de 75 mgs con el método de Gibson y Cooke y de 15 µl con el Macroduct. Esta cantidad debe obtenerse en media hora de recogida, pues su prolongación, para aumentar el tamaño de la muestra, se asocia al riesgo de falsos negativos, por proceder de glándulas estimuladas subóptimamente. Nunca se deben combinar muestras obtenidas en dos lugares diferentes para obtener un volumen suficiente.

La constatación en dos muestras (pueden obtenerse el mismo día mediante estimulación en ambos antebrazos), de concentraciones de Cl en el sudor, superiores a 60 mmol/l, es indicativa de FQ. Es infrecuente en niños sin FQ, encontrar concentraciones de cloro entre 40 y 60 mmol/l, que se deben considerar "borderline" y sospechosas, exigiendo cuando se repiten, una investigación exhaustiva para excluir o confirmar la enfermedad. En lactantes, 40 mmol/l, representa 3 desviaciones standard por encima de la media. El Consenso de 1998 sugirió (aunque el de 2008 no lo recoge), que en lactantes este valor debe sustituir al de 60 mmol/l como límite para efectuar el diagnóstico. Las concentraciones de cloro en el sudor en la población no FQ, aumentan ligeramente con la edad. No obstante, el límite de 60 mmol/l, es por lo general adecuado, incluso en adultos. Un estudio realizado en 187 adultos con enfermedad pulmonar, halló 7 (4%) con concentraciones de cloro en el sudor de > 60 mmol/l, y en 2 de ellos (1%) era de >70 mmol/l²⁹. Sin embargo, al ser este estudio perteneciente a la era anterior a la clonación del gen FQ, sin aportarse datos sobre la fertilidad de los pacientes, y la posible presencia de CBAVD, e interesantemente el hecho de que 2 de los pacientes con concentraciones elevadas de cloro en sudor tuvieran historia de pancreatitis, hacen que no se pueda descartar que algunos de estos pacientes en realidad tuvieran formas atípicas de FQ. Se necesitan más estudios sobre los límites de la normalidad de la concentración de cloro en sudor en adultos.



De 1 a 3 % de los pacientes con FQ (Registros Anuales de la CFF), pueden tener concentraciones de cloro en sudor repetidamente borderline (30-59 mmol/l en lactantes y 40-59 mmol/l en niños y adultos) o normales (< 30 mmol/l en lactantes y < 40 mmol/l en otros grupos de edad). Se ha observado la alta prevalencia de tales determinaciones, en pacientes con FQ portadores de la mutación 3849 + 10 kb C > T, que a nivel mundial representa el 0.2% de las mutaciones FQ. Falsos negativos en el test del sudor, se pueden dar también en pacientes con edema. Se ha señalado la posibilidad de falsos positivos, generalmente basados en muy escaso número de observaciones, en una serie de entidades, cuyas manifestaciones son muy diferentes a las de la FQ, no suponiendo habitualmente ningún problema diagnóstico²⁸.

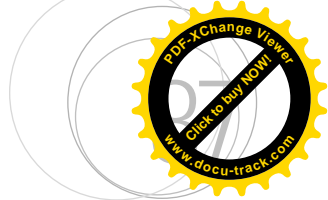
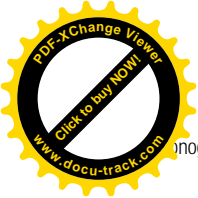
La gran mayoría de las causas de falsos negativos y positivos en el test del sudor, son metodológicas. La contaminación de la muestra, especialmente en niños con piel atópica, por no seguir meticulosamente el protocolo de lavado, limpieza, y secado de la piel, antes y después de la iontoforesis, la utilización de otros métodos para la recogida del sudor, solo aceptables como despistaje, o el análisis únicamente de la conductividad eléctrica del sudor, y/o de la concentración de sodio, son frecuentes fuentes de error. En todo paciente referido a una Unidad de Referencia, con diagnóstico previo de FQ, sin confirmación genotípica, se debe obtener información sobre el método con que se realizó el test del sudor, y realizar en su caso un Q.P.I.T. La conductividad eléctrica del sudor, tiene un sesgo positivo variable con la concentración de cloro, y se correlaciona mejor con la suma de las concentraciones de sodio y potasio. Por tanto, solo debe utilizarse como despistaje. Se recomienda determinar siempre la concentración de cloro, si la conductividad supera los 50 mmol/l (28). La concentración de sodio en el sudor, diferencia peor que la de cloro a pacientes de controles, pues aumenta en éstos últimos de manera mucho más acusada que la de cloro con la edad,

de tal manera que en adultos control, concentraciones de sodio de 60 a 80 mmol/l no son infrecuentes. En casos dudosos, puede ser útil el análisis de la relación cloro/sodio, que en la mayoría de los pacientes con FQ, y solo muy raramente en controles, es superior a 1, de modo que su hallazgo en casos con concentraciones "borderline" de cloro, apoya fuertemente el diagnóstico de FQ, aunque su ausencia no la descarta.

La nueva edición de la Guía Norteamericana sobre el test del sudor³⁰ reafirma que el único método de determinación de la concentración de cloro, validado para el sudor es el coulométrico, y que otros métodos, como los colorimétricos, o la potenciometría indirecta, por otra parte muy precisos, carecen de validación para el análisis de muestras de sudor con concentraciones generalmente mucho más bajas que las del plasma.

Los resultados de tests del sudor efectuados en los Programas de Cribado neonatal¹², han revelado que la concentración del cloro en sudor de los lactantes sin un fenotipo FQ que son heterocigotos para la mutación más común F508 del es de 14.9 ± 8.4 mmol/l, significativamente superior a la de los lactantes sin un fenotipo FQ no portadores de esta mutación: 10.6 ± 5.6 , aunque ello no supone ningún problema diagnóstico.

La Tabla 4 muestra los resultados globales del Q.P.I.T. que hemos obtenido en 573 controles no FQ³¹. Se puede observar que nuestra serie es eminentemente pediátrica: 27% de los controles tenían menos de 2 años, 58% menos de 6 años, 71% menos de 10 años, y 82% menos de 14 años. Por otra parte aunque la concentración más alta de Cl en sudor observada fue de 57 mmol/l, por debajo del límite establecido de 60 mmol/l, tanto la determinación más alta de sodio (87 mmol/L) como de conductividad (108 mmol/l), rebasaron ampliamente los límites generalmente aceptados como más discriminativos (60 mmol/l y 80 mmol/l respectivamente).

**Tabla 4.- Resultados del test del sudor (Q.P.I.T.) en Controles ***

	n	m ± s.d. (s.e.)	rango
Edad (años)	569	8 ± 11 (0.4)	0.1 - 64
Conductividad (mmol/l)	573	40 ± 16 (1)	17 - 108
Cl (mmol/l)	447	15 ± 10 (0.5)	3 - 57
Na (mmol/l)	296	26 ± 16 (1)	4 - 87

n = número de individuos s.d./s.e. : desviación/error standard

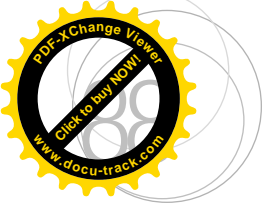
En la Tabla 5 se observa que en los controles los valores de conductividad tuvieron un importante, aunque muy variable sesgo positivo respecto a los de la concentración real de cloro en el sudor, con una media de 25 mmol/l. El sesgo fue significativamente menor respecto a los valores de sodio (media 15 mmol/l). Por otra parte en tan solo 16 casos (6%) las concentraciones de cloro fueron iguales o superiores a las de sodio. La concentración media de cloro en estos 16 casos fue de 12 mmol/l (rango 6 - 34), no planteando pues ningún problema de diagnóstico diferencial.

En controles se observó un discreto incremento con la edad en la concentración de Cl en sudor desde un valor medio de 10 mmol/l en pacientes de menos de 2 años hasta 23 mmol/l en los 83 individuos testados de más de 14 años. En los 161 controles de edad me-

nor de 2 años en los que se pudo determinar la concentración de Cl, en solo 3 casos (2%) se observaron concentraciones entre 30 y 40 mmol/l y en ninguno superior a 40 mmol/l. En 163 controles de 2-14 años 5 (3%) tenían concentraciones entre 40 y 50 mmol/l y solo 1 (0.6%) entre 50 y 60 mmol/l. Por otra parte entre 83 controles adultos de edad > 14 años, en 7 (9%) se observaron valores de Cl entre 40 y 50 mmol/l y en 2 (4%) entre 50 y 55 mmol/l. Dado que en ninguno de los intervalos de edad analizados podemos afirmar que los resultados correspondan a una distribución normal, hay que ser cautos en sacar conclusiones tajantes, especialmente en el caso de los adultos. Sin embargo, parece evidente que en lactantes valores de más de 40 mmol/l son muy inusuales y podrían ser considerados como positivos como propuso el Consenso de 1998 de la CFF, e incluso como

Tabla 5.- Sesgo de los valores de Conductividad respecto a los de Cl y Na en Controles

	n	m ± s.d.	rango
Conductividad - Cl (mmol/l)	446	25 ± 10	1 - 58
Conductividad - Na (mmol/l)	295	15 ± 7	-5 - 45
Cl - Na (mmol/l)	268	-10 ± 7	-30 - 7



proponen tanto el Consenso Europeo de 2006 como el de la CFF de 2008, valores superiores a 30 mmol/l, son sospechosos. En ambos casos concordamos en que estaría indicado un estudio genético en presencia de clínica compatible. En niños de 2-14 años a la luz de nuestros resultados valores de 50-59 mmol/l en este grupo de edad son muy inusuales, y también justificarían un estudio genético. En los casos con concentraciones de Cl entre 40 y 50 mmol/l, en este grupo de edad, en nuestra opinión se debería valorar individualmente, y dependiendo de la edad, clínica, y relación Cl/Na podría también estar indicado, así como el estudio del PD nasal cuando fuera posible. Nuestra experiencia en adultos es todavía limitada. Concentraciones de Cl entre 40 y 50 mmol/l parecen relativamente frecuentes, y entre 50 y 55 mmol/l no son raras. No hemos observado ningún caso todavía con concentraciones de Cl iguales o superiores a 60 mmol/l. Parece por tanto que un Cl > 60 mmol/l, es también consistente con FQ en este grupo de edad. Concentraciones de 40-55 mmol/l podrían estar dentro de los límites normales. Recordemos sin

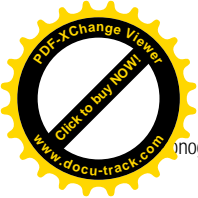
embargo que los Consensos Europeos de 2006¹¹ y el de la CFF de 2008¹² declaran que el límite superior de la normalidad de Cl en sudor es de 29 mmol/l en lactantes, en los que valores de 30-59 mmol/l son borderline, y exigen un estudio genético y la repetición evolutivamente del test del sudor. En niños y adultos por igual consideran "borderline" valores de 30-59 mmol/l (Consenso Europeo), o 40-59 mmol/l (Consenso de la CFF), y recomiendan también el estudio de un panel de mutaciones FQ en tales casos.

La Tabla 6 resume los resultados que hemos obtenido con el Q.P.I.T. en controles separados por grupos de edad.

Hasta el momento entre casi 200 pacientes con FQ, (solamente unos pocos diagnosticados mediante cribado neonatal), solo en un caso (genotipo $\Delta F508/L206W$), se documentó un Cl en sudor "borderline" (34 mmol/l). Se trataba de un lactante que debutó con 2 episodios de alcalosis hipoclorémica durante el verano, y al que inicialmente (hasta que

Tabla 6.- Resultados del test del sudor (Q.P.I.T.) en controles según edad (mmol/l)

Edad (años)	n	m \pm s.d.	ango	
< 2	Conductividad	205	32 \pm 10	17 - 72
	Cl	161	10 \pm 6	3 - 36
	Na	82	14 \pm 7	4 - 41
2 - 14	Conductividad	309	40 \pm 15	17 - 102
	Cl	242	14 \pm 9	3 - 57
	Na	168	24 \pm 13	4 - 87
> 14	Conductividad	103	53 \pm 17	23 - 108
	Cl	83	23 \pm 13	4 - 54
	Na	62	42 \pm 16	7 - 83



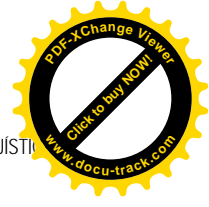
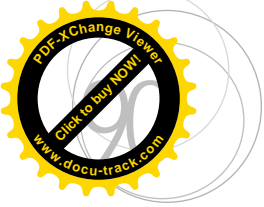
se identificó la segunda mutación) catalogamos de portador, perdiéndolo posteriormente al seguimiento. La conductividad era de 52 mmol/l. Tan solo en otro caso se observó una conductividad menor de 80 mmol/l. Se trataba de una mujer de 30 años, ya fallecida, con enfermedad pulmonar severa muy sugestiva de FQ, que desarrolló amiloidosis con insuficiencia renal que requería hemodiálisis y en la que nos se pudo obtener una muestra suficiente para determinar la concentración de Cl. Su conductividad media fue de 65 mmol/l, y su estudio genético (estudio incompleto por falta de muestra) solo reveló una mutación FQ (G542X). En 71% de los casos de FQ, la concentración de Cl igualó o sobrepasó a la de Na.

Genotipo y su correlación con el fenotipo

Hasta la fecha han sido detectadas más de 1500 mutaciones en el gen CFTR. La primera en ser identificada, fue F508del, en el exón 10, y causa la pérdida de una fenilalanina en el primer pliegue ligador de nucleótidos del CFTR (NBF), lo que resulta en un defecto en el procesamiento de la proteína, que es retenida en el retículo endoplásmico o el Golgi, sin que alcance en su forma madura, glicosilada su localización normal en la membrana celular. Es con mucho la más prevalente en todas las poblaciones (media mundial 68%), y representa algo más del 60% de las mutaciones de los pacientes vistos en nuestro Hospital. La mayoría de las otras mutaciones son raras. Existen acusadas diferencias en su distribución entre los distintos grupos étnicos³². Según los distintos Consensos^{9,11,12}, el hallazgo de dos mutaciones "causantes de enfermedad", permite realizar el diagnóstico, incluso en presencia de un test del sudor normal. Los criterios para que una mutación sea considerada causante de enfermedad, y no un polimorfismo, son enumerados⁹, e información so-

bre tales mutaciones, la suministra a través de Internet el Consorcio Internacional para el Análisis Genético de la FQ (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>). Debe existir evidencia suficiente, de que tal mutación, real o presumiblemente, determina la ausencia del CFTR maduro, en la membrana apical de la célula epitelial, o un compromiso grave de su función conductora, o bien caso de consistir en un cambio simple en la secuencia de aminoácidos, se debe constatar su ausencia en al menos 100 cromosomas sanos (identificados en portadores obligados de FQ) Existen varios kits comerciales que permiten detectar la presencia de un panel de mutaciones, que a su vez representan diferentes fracciones de los cromosomas FQ en las distintas poblaciones. Uno de los más difundidos, y que utilizamos en nuestro Hospital es el PCR-OLA o test de Perkin-Elmer, que permite detectar utilizando la técnica de PCR 33 mutaciones de forma sencilla y relativamente asequible. En nuestra población sobre unos 200 pacientes con FQ de los que disponemos resultados de estudio genético, este kit permitiría la identificación de más del 85% de los alelos FQ de los pacientes nacidos en el País Vasco (datos no publicados), si bien su rendimiento en las diferentes Comunidades Autónomas es variable, dada la distinta distribución geográfica de la frecuencia de las distintas mutaciones FQ en la geografía española³³. Por ejemplo la prevalencia de F508del en pacientes nacidos en el País Vasco es 66% sobre 190 alelos (datos no publicados) frente a 51% en el conjunto de España. Por el contrario nuestra prevalencia de G542X es de 2.7%, análoga a la media mundial, frente a 7.7% en el conjunto de España, donde es la segunda mutación más común, que en nuestro caso es 1507del que representa el 5% del total. En pacientes con diagnóstico clínico seguro de FQ, si mediante el análisis de las 33 mutaciones no se identificaran las 2 responsables, la estrategia de su investigación genética prosigue mediante el estudio de la segregación familiar de diversos marcadores





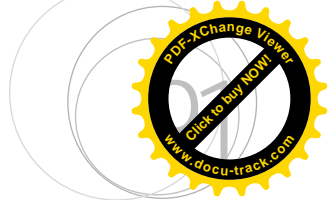
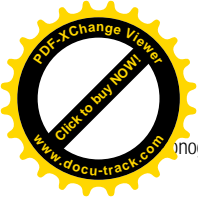
intragénicos, el rastreo del gen mediante las técnicas denominadas DGGE (denaturing gradient gel electrophoresis) y SSCA (Single strand conformation analysis), y finalmente la secuenciación de los patrones anómalos. Mediante el uso de estas técnicas llevadas a cabo en nuestro caso en el I.R.O. de Barcelona (Dra T Casals), se han identificado el 99% de los alelos FQ de nuestra población en los pacientes en los que el estudio se ha completado (datos no publicados). Han sido publicadas guías para los laboratorios que realizan estudios genéticos de FQ³⁴, tanto respecto a las estrategias generales, como sobre los procedimientos técnicos, la emisión de informes, la nomenclatura de las mutaciones y los procedimientos de control de calidad y seguridad para evitar errores.

A lo largo de los años, se ha acumulado abundante información sobre la correlación genotipo-fenotipo, y la repercusión funcional a nivel mRNA, proteína, y de transporte iónico de algunas de las mutaciones más frecuentes³⁵. El intento de identificación de ambas mutaciones es aconsejable, incluso en pacientes con diagnóstico claro mediante la clínica, y test del sudor para: ratificar el diagnóstico, disponer de esta información para el análisis genético de los miembros de las familias que estén interesados, el diagnóstico prenatal, la predicción de algunos rasgos fenotípicos, sobre todo el estatus pancreático, y la clasificación de los pacientes con vistas a estudios de investigación (9). Sin embargo se ha es importante recalcar que para muchas de las mutaciones descritas, especialmente de la clase "missense", no existe información suficiente sobre su repercusión funcional, de forma que en presencia de mutaciones raras de este tipo se requiere cautela antes de concluir que constituyen la base molecular de unas determinadas manifestaciones clínicas, si el test del sudor y/o – eventualmente – el PD nasal no son característicos de FQ³⁵.

El genotipo CFTR tiene una fuerte correlación con la presencia (PI) o ausencia (PS) de insuficiencia pan-

creática clínica. Las mutaciones asociadas a PI (ejemplo F508del o G542X), son denominadas "severas", y las asociadas a PS "leves" (ejemplo L206W o P205S), respecto a este rasgo fenotípico. La hipótesis original de que el rasgo PI, era recesivo, necesitando dos mutaciones severas para que se manifestara, y que las mutaciones se podían clasificar por su asociación consistente con PI o PS, ha sido en general confirmada, aunque existen mutaciones con variable penetrancia respecto a la afectación pancreática como R334W, G85E. o 3272-26 A > G. La insuficiencia pancreática, por regla general, está presente desde el nacimiento, o se desarrolla a lo largo de los primeros meses de vida. Los pacientes con PI presentan algunos rasgos de "fenotipo severo", ausentes en los pacientes con PS, como diagnóstico generalmente antes de los 2 años (frecuentemente por encima de los 10 años en los PS), posibilidad de ileo meconial (ausente en los PS), y de enfermedad hepática (rara, aunque posible en los PS), peor estado nutricional, concentraciones de Cl en sudor relativamente más altas, y enfermedad pulmonar de severidad variable, pero por término medio más severa que en los pacientes con PS. Las mutaciones asociadas con PI determinan la ausencia o severa reducción (menos del 1%) en la actividad normal del CFTR. La gran mayoría de los pacientes con FQ, portan 2 mutaciones severas, y manifiestan el fenotipo severo. Cuando se identifican 2 mutaciones de este tipo, en un paciente catalogado previamente de PS, se debe reevaluar su estatus pancreático, y aunque siga siendo de suficiencia deberá ser monitorizado estrechamente, pues con toda probabilidad con el tiempo desarrollará PI.

Por contra, la correlación del genotipo con otros rasgos, particularmente con la severidad de la enfermedad pulmonar, es mala, observándose muy distintos grados de afectación entre pacientes con genotipo idéntico. Los pacientes homocigotos F508del, presentan PI, y enfermedad pulmonar ge-



neralmente severa, pero muy variable. Algunas mutaciones, sin embargo, se han podido correlacionar con una enfermedad pulmonar mas leve y pertenecen a las clases IV y V de la clasificación de Welsh³⁶, es decir aquellas cuyo mecanismo de disfunción molecular es generado por la presencia de un CFTR mutado correctamente emplazado en la membrana apical y capaz de ser fosforilado por el cAMP, pero cuyas propiedades conductoras son defectuosas (clase IV), o determinan una cantidad reducida de CFTR no mutado por generar lugares anómalos de splice (clase V).

En los últimos años se han identificado grandes reordenaciones genómicas, inserciones o deleciones que se extienden a lo largo de uno o varios exones, que no son detectables en los estudios convencionales, y pueden representar un 2% de las mutaciones FQ.³⁷

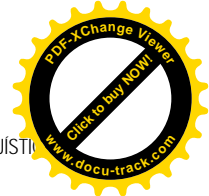
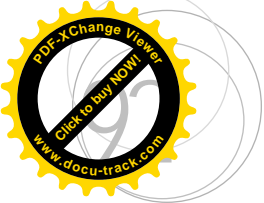
Hoy, es claro que el "fenotipo FQ" no solo es determinado por las mutaciones en el gen CFTR sino por otros genes moduladores distintos al CFTR, además de factores ambientales y relacionados con el tratamiento³⁸. Es posible que en un pequeño número de casos la presencia de mutaciones en otros genes como el del canal de sodio de las células epiteliales, pueda determinar un fenotipo similar al de la FQ en ausencia de mutaciones en el gen CFTR³⁹.

Diagnóstico de la fibrosis quística en la edad adulta

Pese a que la edad mediana al diagnóstico de la FQ está en torno a los 6 meses en los principales Registros Internacionales de FQ como el de la CFF de los EEUU, o el del Cystic Fibrosis Research Trust del Reino Unido, y a la acelerada extensión de los programas de cribado neonatal de la FQ, todavía una significativa minoría de los pacientes controlados en las Unidades de FQ han sido diagnosticados mas

allá de la edad pediátrica. En nuestra Unidad se han diagnosticado 15 pacientes de mas de 18 años desde 1991, y en algunas Unidades han representado casi el 20% de los pacientes diagnosticados en este periodo⁴⁰. La mayoría de los pacientes, al diagnóstico tienen una historia de muchos años de evolución de síntomas de las vías respiratorias inferiores, como tos productiva crónica, o hemoptisis recurrentes, y tienen un defecto ventilatorio obstructivo espirométrico moderado a severo. Muchos han sido diagnosticados de bronquiectasias adquiridas de etiología incierta, o bien de EPOC, asma, o aspergillosis broncopulmonar alérgica. La afectación preferente de las bronquiectasias en la FQ por los lóbulos superiores especialmente el derecho, hace que no es raro que los pacientes hayan sido diagnosticados previamente de bronquiectasias tuberculosas.

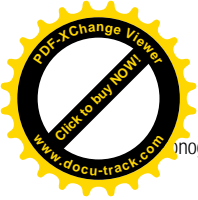
La gran mayoría de los pacientes tienen suficiencia pancreática, en contraste con los diagnosticados en la infancia. Tan solo uno de nuestros pacientes tenía insuficiencia pancreática. Algunos tienen una afectación funcional pulmonar leve y son diagnosticados por presentar poliposis nasal recurrente, sinusitis crónica, infertilidad asociada a azoospermia por ausencia bilateral de conductos deferentes, alcalosis hipoclorémica e hipocaliemia, o historia familiar de FQ. Ocasionalmente otros síntomas como el síndrome de obstrucción intestinal distal, la pancreatitis recurrente, la amiloidosis o la enfermedad hepatobiliar, pueden propiciar el diagnóstico. El hallazgo de una insuficiencia pancreática subclínica, con valores bajos de quimiotripsina y elastasa pancreática fecal puede en ocasiones ser útil. El test del sudor es también a herramienta fundamental al diagnóstico a esta edad. Aunque se necesitan mas estudios para establecer el rango de la normalidad de la concentración de Cl en sudor en este grupo de edad, 60 o mas mmol/l es consistente con el diagnóstico. El hallazgo de concentraciones "borderline" de cloro en



El sudor es más frecuente en los pacientes diagnosticados en la vida adulta⁴⁰⁻⁴², que en los diagnosticados en la infancia. Los paneles comerciales de mutaciones que se usan habitualmente en los estudios genéticos de FQ, lo más frecuente es que no revelen las dos mutaciones causantes de enfermedad^{41,42}, siendo muchas veces necesarios estudios ampliados del gen CFTR, que no siempre revelan ambas mutaciones. En Centros con amplia experiencia en algunos casos el diagnóstico puede ser confirmado mediante las mediciones del PD nasal,

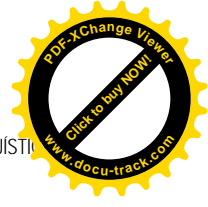
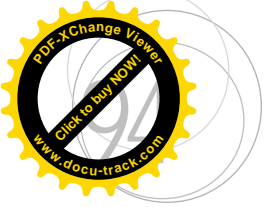
en casos con test del sudor borderline, y estudio genético no concluyente, pero incluso en esos pocos Centros, se necesita más información, sobre el fenotipo de los pacientes en que se basan en esta técnica para establecer el diagnóstico.

En comparación con los pacientes diagnosticados en la edad pediátrica los principales rasgos de los que lo son en la edad adulta son: suficiencia pancreática, mejor nutrición, menor frecuencia de diabetes y enfermedad hepática, y mejor supervivencia.

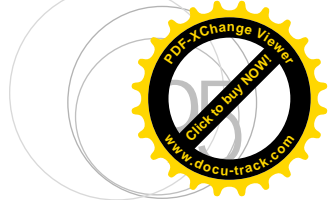
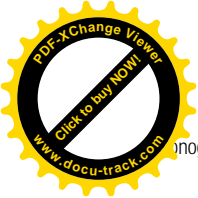


Bibliografía

1. Tellería Orriols JJ, Alonso Ramos MJ, Garrote Adrados JA, Fernández Carvajal I, Blanco Quirós A. Cribado neonatal de fibrosis quística. *An Esp Pediatr* 2002; 57 : 60-5.
2. Gartner S, Cobos N, Casals T, Marín J, Pulliol M, Séculi JL et al. Despistaje neonatal para la Fibrosis Quística ¿Se han cumplido las expectativas?. IX Congreso Nacional de Fibrosis Quística. Playa de las Américas, Tenerife 15-17 Noviembre 2007. Ponencias y Comunicaciones 7-8. *Canarias Pediátrica*, La Laguna Tenerife 2007. Litomaype SL
3. Wood RE, Boat TF, Doershuk CF. Cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113 : 833 - 78.
4. Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK 1947-2003. *Eur Respir J* 2007; 29 : 522-6.
5. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine iontophoresis. *Pediatrics* 1958;23: 545 - 9.
6. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene : chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245 : 1059 - 65.
7. Knowles MR, Garzy J, Boucher R. Relative ion permeability of normal and cystic fibrosis nasal epithelium. *J Clin Invest* 1983; 71 : 1410-8.
8. De Gracia J, Alvarez A, Mata F, Guarner L, Vendrell M, Gartner S, Cobos N. Fibrosis Quística en adultos. Estudio de 111 casos. *Med Clin* 2002; 119: 605-9.
9. Rosenstein BJ, Cutting GR, for the Cystic Fibrosis Consensus Panel. The diagnosis of cystic fibrosis : a consensus statement. *J Pediatr* 1998; 132 : 589 - 95.
10. World Health Organization. Classification of cystic fibrosis and related disorders. Report of a Joint Working Group of WHO/ICF(M)/A/ECFS/ECFTN, 2001 (reprinted in *J Cyst Fibros* 2002;1:5-8.
11. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J et al. Cystic fibrosis : terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006; 61 : 627-35.
12. 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 : S4 -14.
13. Bush A, Wallis C. Time to think again : Cystic fibrosis is not an "all or none" disease. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30 : 139 - 44.



14. Wilcken B. Neonatal screening for cystic fibrosis : present and future, *Acta Paediatr* 1999 ; 432 (Suppl) : 33-5.
15. Sims EJ, Mugford M, Clark A, Aitken D, McCormick J, Mehta G, Mehta A.. Economic implications of newborn screening for cystic fibrosis : a cost of illness retrospective cohort. *Lancet* 2007; 369: 1187-95.
16. Abman SH, Reardon MC, Accurso FJ, Hammond KB. Hypoalbuminemia at diagnosis as marker for severe respiratory course in infants with cystic fibrosis identified by newborn screening. *J Pediatr* 1985; 107:933-5.
17. Wilcken B, Chalmers G. Reduced morbidity in infants with cystic fibrosis detected by neonatal screening. *Lancet* 1985; 2 : 1319-21.
18. Chatfield S, Owen G, Ryley HC, Williams M, Alfaham M, Goodchild MC, S  ller P. 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.
19. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai H-C et al. Early diagnosis in cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. *Pediatrics* 2001; 107: 1-14.
20. Kosciak RL, Lai HC, Laxova A, Zaremba KM, Kosorok MR, Douglas JA et al. Preventing early prolonged vitamin E deficiency : an opportunity for better cognitive outcomes via early diagnosis through neonatal screening *J Pediatr* 2005; 147 (Suppl 3) : S51-S56.
21. Mc Kay KO, Waters DL, Gaskin KJ. The influence of newborn screening for cystic fibrosis on pulmonary outcomes in New South Wales. *J Pediatr* 2005; 147 (Suppl 3) : S47-S50.
22. Grosse SD, Khoury MJ, Hannon WH, Boyle CA, Farrell PM. Early diagnosis of cystic fibrosis. *Pediatrics* 2001; 107:1492.
23. Southern KW, Munck A, Pollitt R on behalf of the ECFS CF Neonatal Screening Group. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros* 2007; 6: 57-65.
24. Munck A, Dhondt J-L, Sahler C, Roussey M. Implementation of the French Nationwide Cystic Fibrosis Newborn Screening Program. *J Pediatr* 2008; 153 : 228-33.
25. Comeau AM, Accurso FJ, White TB, Campbell PW, Hoffmann G, Parad RB et al. Guidelines for Implementation of Cystic Fibrosis Newborn Screening Programs : Cystic Fibrosis Foundation Workshop Report. *Pediatrics* 2007; 119: 495-512.
26. Giusti R, Badgwell A, Iglesias AD, and the New York State Cystic Fibrosis Newborn Screening Consortium. New York State Cystic Fibrosis Newborn Screening Consortium : The first 2.5 years of experience with Cystic Fibrosis Newborn Screening in an ethnically diverse population. *Pediatrics* 2007; 160: 460-7.
27. Rock MJ, Mischler EH, Farrell PM, Wei LJ, Bruns WT, Hassemer DJ, Laessig RH. Newborn screening for cystic fibrosis is complicated by age-related decline in immunoreactive trypsinogen levels. *Pediatrics* 1990; 85:1001-7.
28. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Sweat testing : sample collection and quantitative analysis ; approved guideline. NCCLS document C34-A (ISBN 1-56238-260-8). 1994.



29. Davis PB, Del Rio S, Muntz JA, Dieckman L. Sweat chloride concentrations in adults with pulmonary diseases. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128 : 34 - 7.
30. LeGryss VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel Jr PJ. Diagnostic sweat testing ; The Cystic Fibrosis Foundation Guidelines. *J Pediatr* 2007;15 : 85-9
31. Vazquez C. Fibrosis Quística : métodos diagnósticos. En Cobos N, Perez-Yarza E. *Tratado de Neumología Infantil* ,pp 673-82. Madrid 2003, Ergon.
32. The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Population variations of common cystic fibrosis mutations. *Human Mutations* 1994 ; 4 : 167 - 77.
33. Alonso MJ, Heine-Suñer D, Calvo M, Rosell J, Jiménez J, Ramos MD et al. Spectrum of mutations in the CFTR gene in cystic fibrosis patients of Spanish ancestry. *Ann Hum Genet* 2006 ; 71 : 194-201
34. 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 : S1-S24.
35. Knowles MR, Durie PR .What is cystic fibrosis?(Editorial). *N Engl J Med* 2002;347: 439-42.
36. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 1993; 73 : 1251 - 4.
37. Ferec C, Casals T, Chuzhanova M, Macek M, Bienvenu T, Holubova A et al. Gross genomic rearrangements involving deletions in the CFTR gene : characterization of six new events from a large cohort of hitherto unidentified cystic fibrosis chromosomes and meta-analysis of the underlying mechanisms. *Eur J Hum Genet* 2006;14: 567-76
38. Drumm MI, Konstan MW, Schluchter MD, Handler A, Pace R, Zhou F et al. Gene Modifier Study Group. Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 1444-53
39. Sheridan MB, Fong P, Gorman J, Conrad C, Flume P, Diaz R, Harris C et al. Mutations in the beta-subunit of the epithelial Na⁺ channel in patients with a cystic fibrosis-like syndrome. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 3493-8.
40. Gilljam M, Ellis L, Corey M, Zielensky J, Durie P, Tullis DE. Clinical manifestations of cystic fibrosis among patients with diagnosis in adulthood. *Chest* 2004; 126: 1215-1224.
41. Hubert D, Bienvenu T, Desmazes-Dufeu N, Fajac I, Lacroque J, Matran R et al. Genotype-phenotype relationships in a cohort of adult cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 1996; 9 :2207-14.
42. Hubert D, Fajac I, Bienvenue T, Desmazes-Dufeu N, Ellaffi M, Dall'Ava-Santucci J, Dusser D. Diagnosis of cystic fibrosis in adults with diffuse bronchiectasis. *J Cyst Fibros* 2004; 3 : 15-22.