Actividades en grupos específicos

ACTIVIDADES RECOMENDADAS EN ENFERMEDAD CELÍACA Y FIBROSIS QUÍSTICA

ACTIVIDADES RECOMENDADAS EN ENFERMEDAD CELÍACA

Actividades:

- 1.a. Cribado de Enfermedad Celíaca (EC) en la población infantil.
- 1.b. Seleccionar la población infantil con riesgo de EC.

Actividad 1.a. Cribado de Enfermedad Celíaca (EC) en la población infantil.

Sospecha Clínica de EC: Se valorarán en el paciente la existencia de síntomas y signos de la enfermedad y alteraciones analíticas sugestivas de EC (Anexo 1).

Población diana

- Desde los 0 a los 14 años.

Periodicidad

- Tan pronto como se sospeche el diagnóstico tanto en la consulta programada como en la consulta a demanda.

Justificación

La enfermedad celíaca es una entidad prevalente (0,44% en la población andaluza en 2022) en nuestro entorno que afecta tanto a niños como a adultos. Su epidemiología ha variado en los últimos años gracias a los avances que se han producido en los métodos diagnósticos. La prevalencia de la EC ha aumentado en los últimos años debido, en parte, a la utilización generalizada de marcadores serológicos que nos han permitido conocer la existencia tanto de las formas latentes como de las silentes de EC, de forma que la presentación clásica de la EC, con los síntomas descritos inicialmente, son hoy en día menos frecuentes. Se considera que la epidemiología de la EC tiene las características de un Iceberg, ya que esta prevalencia puede ser mucho mayor, puesto que un porcentaje importante de casos permanece sin detectar.

La importancia del diagnóstico precoz reside en que la instauración de una alimentación exenta de gluten consigue, no sólo la normalización del estado de salud, sino también la recuperación de la calidad de vida de los pacientes y la aparición de complicaciones (neoplasias, osteoporosis).

La EC puede presentarse a cualquier edad de la vida y cursa con manifestaciones clínicas muy variadas, aunque en muchos casos la enfermedad es asintomática. Estas premisas hacen especialmente relevante el papel del pediatra y del médico de familia en atención primaria en el diagnóstico precoz, evitando así el desarrollo a largo plazo de complicaciones graves.

Definiciones:

- Enfermedad Celíaca (EC) es una intolerancia inmunomediada permanente a la gliadina y proteínas afines presentes en el trigo, cebada y centeno. Se caracteriza por la presencia de manifestaciones clínicas variables, atrofia de la mucosa intestinal, anticuerpos específicos en individuos genéticamente susceptibles (HLA DQ2/DQ8).

- El diagnóstico de EC (criterios ESPGHAN de 2020) puede establecerse en sujetos **sintomáticos** con anticuerpos IgA antitransglutaminasa tisular con valores mayores de 10 veces el límite superior de la normalidad, si se cumplen los siguientes requisitos:
  - El niño/a debe estar realizando una dieta con gluten.
  - No debe iniciar dieta sin gluten (DSG) hasta que se haya completado el proceso diagnóstico.
  - El laboratorio debe incluir en su calibración el valor de 10 veces el límite superior de la normalidad.
  - La determinación de anticuerpos IgA antiendomisio debe realizarse en una segunda muestra de sangre y confirmarse su positividad.
  - El HLA no es necesario para establecer el diagnóstico de enfermedad celiaca, ni en aquellos en los que cumplen criterios diagnósticos sin necesidad de biopsia intestinal ni tampoco si va a precisar biopsia para confirmación de la enfermedad.
  - Para confirmar diagnóstico, aunque no sea necesaria la biopsia intestinal, el paciente siempre debe ser derivado a una Unidad de Gastroenterología Pediátrica.
  - La decisión de realizar el diagnóstico sin endoscopia y biopsia debe estar siempre consensuada con la familia.

- Inmunización.
  - Vacunación anual de la gripe a partir de seis meses.
  - Vacunación antineumocócica conjugada con una dosis de refuerzo de VNC 20.
  - Vacunación SARS CoV-2 pauta de tres dosis.
  - En cuanto a la Hepatitis B, aunque es conocido que puede existir baja respuesta inmunológica mientras se toma gluten, no es necesario solicitar serología de confirmación ni revacunación, salvo en los pacientes de riesgo a contraer la Hepatitis B (hemodiálisis, convivientes con pacientes con Hepatitis B, inmunodeprimidos, exposición accidental a jeringillas o contacto sexual). En estos casos se procederá a revacunación cuando se confirme una adherencia adecuada a la dieta sin gluten.

- Enfermedad celiaca. Síntomas por edades (Anexo 1).

- Formas clínicas de enfermedad celiaca (Anexo 2).

Herramientas y recursos (Algoritmo Diagnóstico EC en Atención Primaria. Anexo 5).

- Pruebas de Cribado de la EC. Marcadores serológicos (Anexo 3)
- Utilidad del estudio genético HLA-DQ2/DQ8 en la EC (Anexo 4)
- Determinar Anticuerpos Antigliadina IgG, Antigliadina IgA y Antitransglutaminasa tisular IgA (es el de uso preferencial y según muchos autores es suficiente para el cribado) como marcadores de EC.
- Determinar a la vez Niveles Plasmáticos de IgA total.
- Determinar según los casos HLA-DQ2/DQ8.
- El pediatra de Atención Primaria actuará como pediatra gestor principal de la atención.

Actividad 1.b. Cribado EC de la población de riesgo Seleccionar la población infantil con riesgo de EC.

Valorar en el paciente la existencia de síntomas y signos de la enfermedad o la pertenencia a grupos de riesgo, ya sea por presentar alguna enfermedad que se pueda asociar con la enfermedad celíaca o bien que el paciente tenga familiares afectados.

En el momento actual no se recomienda el cribado universal de la EC por las siguientes razones:

- Falta de evidencia sobre los beneficios del cribado y tratamiento precoz en niños asintomáticos.
- Posibles efectos negativos del cribado en la calidad de vida.
- Uso ineficiente de recursos sanitarios.

Población diana

Se recomienda el cribado de enfermedad celiaca en adultos y niños definidos como población de alto riesgo:

- Familiares de primer grado de personas con EC.
- Familiares de segundo grado, si hay más de dos familiares afectos.
- Individuos afectos de enfermedades autoinmunes:
  - Diabetes mellitus tipo 1.
  - Hepatitis crónica autoinmune
  - Tiroiditis.
  - Artritis crónica idiopática.
  - Dermatitis herpetiforme.

- Déficit selectivo de IgA.
- Alteraciones cromosómicas:
  - Síndrome de Down (la asociación con EC es superior al 12%).
  - Síndrome de Williams
  - Síndrome de Turner

Anexo 6. Algoritmo de cribado de persona a riesgo de EC asintomática en Atención Primaria.

ACTIVIDADES RECOMENDADAS EN FIBROSIS QUÍSTICA

Población diana

- Realizar cribado de la FQ en toda la Población Infantil. La FQ se incluye en el cribado neonatal que se realiza a todos los Recién Nacidos mediante la "Prueba del Talón", junto con otras enfermedades (ver tema específico).
- Valorar y analizar al paciente con sospecha Clínica de FQ: Se valorarán en el paciente la existencia de síntomas y signos de la enfermedad a cualquier edad (Anexo 7 y 8), el estudio Genético (Anexo 9) y la realización del test de sudor (Anexo 10) y valorar los criterios diagnósticos de FQ (Anexo 11) y fenotipo compatible (Anexo 12).

Periodicidad

- Cribado Neonatal: consultar apartado correspondiente
- Ante cualquier paciente con clínica sospechosa mediante la exploración y la petición de pruebas complementarias adecuadas básicas asequibles en Atención Primaria: Test de sudor.

Definiciones

La FQ es un trastorno multisistémico hereditario con carácter autosómico recesivo. Alrededor del 25-30% de la población puede ser portadora asintomática de la enfermedad.

Se caracteriza por la alteración de la función de las glándulas exocrinas que afectan a diferentes órganos, entre ellos el aparato digestivo y respiratorio. La enfermedad pulmonar es la causa más frecuente de morbi-mortalidad.

La prevalencia de la FQ en Europa Occidental es de 1 caso cada 2.000-5.000 recién nacidos vivos.

El responsable de la enfermedad es el gen regulador de la proteína asociada a la conductibilidad transmembrana de la fibrosis quística, gen RTFQ, situado en el brazo largo del cromosoma 7, región 7q31. Este gen codifica una proteína que controla el equilibrio electroquímico de la secreción del cloro y de la absorción de sodio en las membranas de las células epiteliales de las glándulas exocrinas.

La mutación más frecuente es AF508. Se conocen más de 1.000 mutaciones.

La esperanza de vida ha mejorado en las últimas décadas aunque hasta la fecha no existe un tratamiento curativo.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y la confirmación se realiza mediante la positividad de una o más pruebas complementarias.

Justificación

El diagnóstico precoz de la FQ mejora el pronóstico de la enfermedad y la calidad de vida de los enfermos y sus familias.

No existe evidencia científica actual de que el cribado neonatal de la FQ reduzca la morbi-mortalidad de dicha enfermedad y mejore la supervivencia y/o la calidad de vida de los niños diagnosticados mediante esta prueba de cribaje. No obstante, favorecer un diagnóstico rápido de las principales anomalías congénitas, antesala de muchas enfermedades poco frecuentes, es uno de los objetivos del Plan de Enfermedades Raras de Andalucía. Además, este cribado permite la identificación de portadores y recuperar casos posibles de parientes directos no diagnosticados, lo que permite aplicar el consejo genético, recogido en el Plan de Genética de Andalucía, el cual se imbrinca estrechamente con el Plan de Enfermedades Raras.

Herramientas y recursos:

- Realización del Test de Sudor en Atención Primaria ante casos sospechosos de FQ: Aparataje adecuado y entrenamiento del personal de enfermería encargado de recoger y analizar la muestra de sudor y su posterior interpretación.
- Análisis de las mutaciones del gen FQ. Reservado para Atención Especializada
- Concentración sérica de Tripsina Inmunorreactiva (TIR). Reservado para Atención Especializada (Anexo 13).
- Estudio de la diferencia de potencial nasal transepitelial. Reservado para Atención Especializada (Anexo 13)
- El pediatra de atención primaria actuará como PEDIATRA GESTOR SECUNDARIO DE LA ATENCIÓN (Anexo 14).

Direcciones de interés

- Federaciones de asociaciones de celíacos de España (FACE): http://www.celiacos.org/
- Federaciones de asociaciones de celiacos andaluces. http://celiacosandaluces.org/
- Federación Española de Fibrosis Quística. http://www.fibrosisquistica.org/

ANEXO 1

SÍNTOMAS, SIGNOS Y ALTERACIONES ANALÍTICAS QUE OBLIGAN A CONSIDERAR EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD CELÍACA

Clínica	Síntomas	Signos específicos
Lactante-preescolar	Diarrea crónica	Malnutrición
	Falta de apetito	Distensión abdominal
	Vómitos	Hipotrofia muscular
	Laxitud	Retraso póndero-estatural
	Dolor abdominal recurrente	Anemia ferropénica
	Irritabilidad	Malnutrición
	Introversión	Distensión abdominal
	Apatía	
	Tristeza	
Niño escolar-Adolescente	Frecuentemente asintomáticos	Anemia ferropénica refractaria
	Estreñimiento	Talla Baja
	Dolor Abdominal	Aftas orales recidivantes
	Menarquia retrasada	Hipoplasia del esmalte
	Irregularidades menstruales	Distensión Abdominal
	Cefaleas	Debilidad Muscular
	Artralgias	Artritis
	Hábito intestinal irregular Fracturas ante traumatismos banales	Oteopenia
		Hipertransaminemia no explicada Dermatitis herpetiforme Alopecia Fatiga crónica
Adulto	Dipepsia	Malnutrición con o sin pérdida de peso.
	Dolor abdominal recidivante	Edemas periféricos
	Pérdida de peso	Talla baja
	Síntomas que simulan síndrome de intestino irritable	Neuropatía periférica
		Miopatía proximal
	Vómitos recidivantes sin causa aparente.	Anemia ferropénica sin explicación.

Clínica	Síntomas	Signos específicos
	Estreñimiento.	Hipoesplenismo.
	Dolores óseos y articulares historia de fracturas ante traumatismos banales	Osteopenia u osteoporosis (especialmente en eladulto joven)
	Parestesias, tetania.	Aftas bucales recidivantes.
	Infertilidad, abortos recurrentes	Disminución del tiempo de protrombina.
	Irritabilidad	Hipertransaminasemia inexplicada
	Astenia	Descenso de albúmina sérica
	Ansiedad, depresión, epilepsia.	Deficiencia de ácido fólico o vitamina B12 (noexplicada).

ANEXO 2

FORMAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD CELIACA (Clasificación de Oslo)

- **Enfermedad celíaca sintomática:** se caracteriza por la aparición de síntomas evidentes gastrointestinales y/o extraintestinales atribuibles al consumo de gluten, anticuerpos séricos positivos con o sin biopsia realizada.
- **Enfermedad asintomática:** no existen síntomas asociados a la E.C, pero si existe lesión intestinal que revierten tras la retirada de DSG. Generalmente son diagnosticados en programas de cribado.
- **Enfermedad celíaca potencial:** pacientes con serología positiva, HLA DQ2/DQ8 positivo y mucosa intestinal normal.
- **Enfermedad celiaca subclínica:** Aquella que no existen signos o síntomas suficientes para investigar la presencia de EC en la práctica clínica habitual.
- **Enfermedad celíaca refractaria:** pacientes en los que persisten los signos y síntomas de malabsorción con atrofia vellositaria a pesar de una DSG durante mas de 12 meses en ausencia de otras enfermedades.

ANEXO 3 PRUEBAS DE CRIBADO DE E.C. MARCADORES SEROLÓGICOS

Los marcadores séricos son de gran utilidad como indicadores de EC. Establecen el diagnóstico en aquellos con síntomas gastrointestinales, ayudan al diagnóstico en aquellos sin síntomas intestinales, con enfermedades asociadas a la EC y para el despistaje de familiares de primer grado de enfermos diagnosticados.

Debe considerarse, no obstante, que la negatividad de estos marcadores no excluye definitivamente el diagnóstico, siendo necesario en ocasiones recurrir a pruebas más avanzadas (estudio genético, biopsia intestinal) cuando la sospecha diagnóstica es elevada.

Los marcadores disponibles son los siguientes:

- **Anticuerpos antigliadina (AGA):** Fueron los primeros en utilizarse. Son tanto de clase IgA como IgG. Se utilizan preferentemente los de clase IgA y su eficacia para el cribado de EC es mayor en niños que en adultos. Útiles en el seguimiento para detectar trasgresiones de toma de gluten.
- **Anticuerpos antiendomisio (EMA):** Son también de clase IgA. Su sensibilidad y su especificidad son variables según la edad. Tienen el inconveniente de la laboriosidad de su determinación y su interpretación es subjetiva. Se utilizan como segunda prueba de confirmación.
- **Anticuerpos antitransglutaminasa tisular humana de clase IgA (AAtTG):**

  Los AAtTG se han mostrado como los marcadores más útiles y hoy en día existe acuerdo generalizado en utilizar sólo los AAtTG para el cribado de EC. También está disponible la determinación de AAtTG de clase IgG, especialmente útil en caso de déficit de IgA asociado a EC.

El resultado de la serología determina la conducta a seguir, debiendo considerar las siguientes situaciones:

- **Serología positiva:** La sensibilidad de la serología es muy elevada (próxima al 100%), especialmente en personas con lesiones histológicas avanzadas (atrofia vellositaria). Por lo tanto, ante la presencia de síntomas sugestivos y serología positiva (niveles de AAtTG > 10 veces el límite superior de la normalidad y EMA positivos) en un paciente con dieta con gluten es compatible con diagnóstico de EC.
- **Serología negativa y elevada sospecha clínica:** Recientes evidencias sugieren que la serología negativa no permite excluir con seguridad el padecimiento de la enfermedad. Ello resulta particularmente cierto en pacientes con lesiones histológicas poco avanzadas (Marsh 1 y 2). Por otro lado, el hecho de presentar alteraciones morfológicas poco relevantes (enteritis linfocítica, sin atrofia vellositaria) no excluye que el enfermo presente síntomas y signos de enfermedad clínicamente relevante (astenia, flatulencia, anemia,osteopenia, etc.). Por este motivo, ante la presencia de síntomas sospechosos con serología negativa, especialmente en grupos de riesgo, debe considerarse la posibilidad de derivar el caso para proseguir su evaluación en un medio especializado.

ANEXO 4

UTILIDAD DEL ESTUDIO GENÉTICO (HLA-DQ2/DQ8) EN LA EC

Los marcadores séricos son de gran utilidad comLos estudios genéticos (HLA-DQ2/DQ8) son útiles en el manejo de la enfermedad celíaca, dado que casi la totalidad de los pacientes celíacos son HLA-DQ2 o DQ8 positivos. El 90% de los pacientes con enfermedad celíaca son HLA-DQ2 positivos, mientras que sólo lo expresan un 20-30% de los individuos de la población general. El resto de pacientes celíacos poseen variantes alélicas que codifican HLA-DQ8 sin HLA-DQ2 (6% del total) o un solo alelo del HLA-DQ2. Por tanto, la ausencia de HLA-DQ2 y HLA-DQ8 hace que el diagnóstico de EC sea muy poco probable.

El estudio genético tiene, por tanto, un alto valor predictivo negativo, permitiendo excluir la EC con un 99% de certeza. Su determinación tiene utilidad clínica en alguna de las situaciones siguientes:

- Investigar la existencia de EC en pacientes con sospecha clínica bien fundada y estudio serológico negativo. Si el estudio genético es negativo, el clínico debería plantearse un diagnóstico alternativo. Sin embargo, un resultado positivo, en presencia de una serología negativa, obliga a considerar firmemente la necesidad de realizar una biopsia duodenal.

- Seleccionar individuos de alto riesgo entre familiares y pacientes con enfermedades asociadas con anticuerpos positivos y biopsia normal. Si estos pacientes son DQ2 o DQ8 positivos deben ser tributarios de un seguimiento clínico, dado que pueden desarrollar la enfermedad en una etapa ulterior.

- Investigar la susceptibilidad genética en familiares de un paciente celíaco.

- Pacientes con anticuerpos positivos que rechacen la biopsia.

- Pacientes que siguen una dieta sin gluten, sin haber sido correctamente diagnosticados de enfermedad celíaca y en los que se plantea la reintroducción del gluten.

ANEXO 5

ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE EC EN ATENCIÓN PRIMARIA

Sospecha de EC. Persona Sintomática

IgA total. IgA Antitrasglutaminasa

Negativo

Positivo

¿falsos negativos?

Derivar a Atención Especializada

SÍ

NO

HLA DQ2/DQ8

Positivo

Negativo

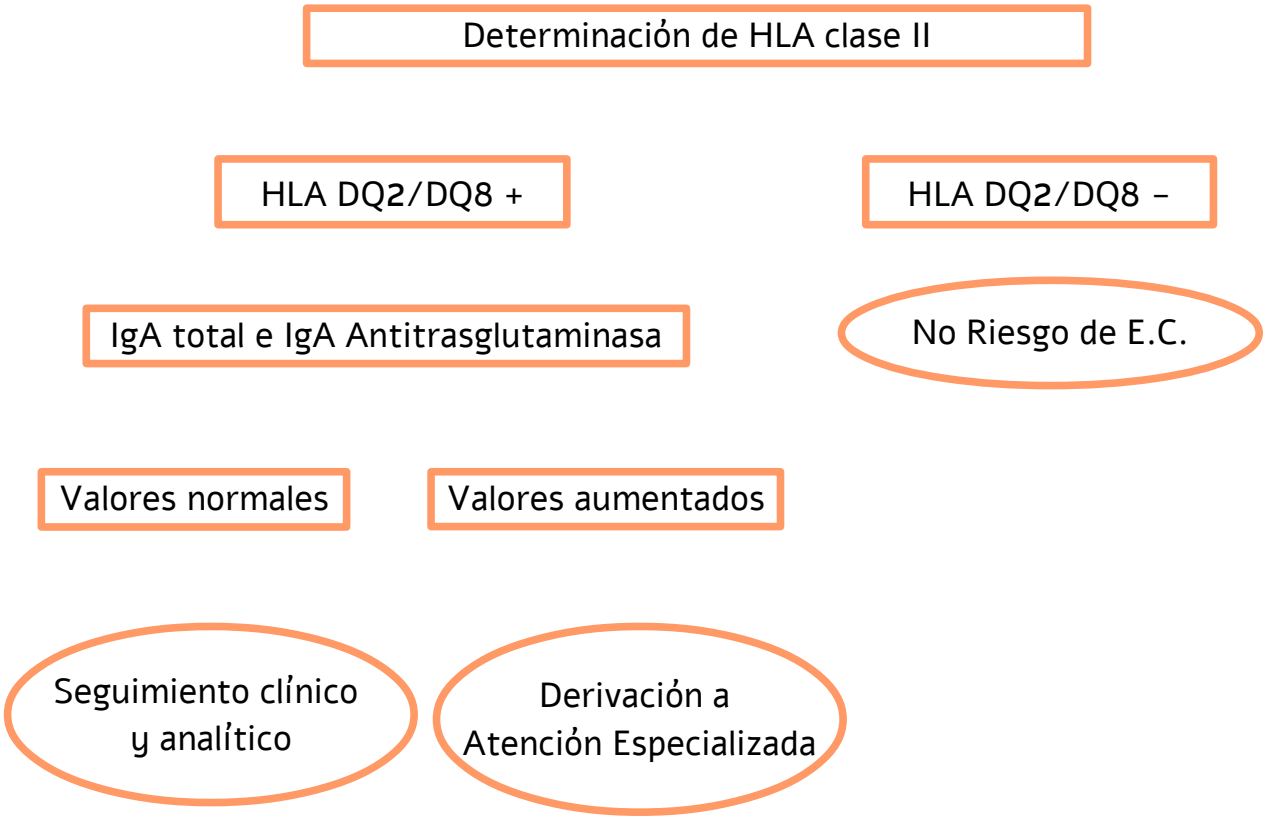
Seguimiento Clínico

Se descarta EC

Reformado de: Almazán Fernández de Bobadilla MV, Moreno Ruiz MA, Espín Jaime B. Enfermedad celiaca. Cribado, diagnóstico y seguimiento. En: Guía de Algoritmos en Pediatría de Atención Primaria [en línea] [consultado 14/10/2024]. Disponible en: https://algoritmos.aepap.org/algoritmo/106/

ANEXO 6

ALGORITMO DE CRIBADO PERSONA DE RIESGO EC ASINTOMÁTICA EN ATENCIÓN PRIMARIA



Reformado de: Almazán Fernández de Bobadilla MV, Moreno Ruiz MA, Espín Jaime B. Enfermedad celiaca. Cribado, diagnóstico y seguimiento. En: Guía de Algoritmos en Pediatría de Atención Primaria [en línea] [consultado 14/10/2024]. Disponible en: https://algoritmos.aepap.org/algoritmo/106/

ANEXO 7

SÍNTOMAS Y SIGNOS DE SOSPECHA DE FIBROSIS QUÍSTICA

ANAMNESIS Y EXAMEN FÍSICO

El pediatra debe sospechar el diagnóstico y debe derivar lo antes posible al niño a un centro de referencia para realizar el diagnóstico definitivo, ya que requiere un abordaje multidisciplinario y un inicio precoz de sus cuidados. (Nivel de Evidencia III-IV, Grado de Recomendación C)

1. Recién nacidos y lactantes menores que presenten historia de:

- Ileo meconial
- Ictericia neonatal prolongada (colestásica)
- Síndrome de edema, anemia, desnutrición
- Esteatorrea, síndrome de malabsorción
- Incremento ponderal inadecuado
- Vómitos recurrentes

2. Lactantes:

- Tos y/o sibilancias recurrentes o crónicas que no mejora con tratamiento
- Neumonía recurrente o crónica
- Retardo del crecimiento
- Diarrea crónica
- Prolapso rectal
- Sabor salado de piel
- Hiponatremia e hipocloremia crónicas
- Historia familiar de FQ, o muerte en lactantes o hermanos vivos con síntomas sugerentes.

3. Pre-escolar:

- Tos crónica con o sin expectoración purulenta, sin respuesta a tratamiento
- Sibilancias crónicas recurrentes inexplicadas sin respuesta a tratamiento
- Incremento deficiente de peso y talla
- Dolor abdominal recurrente
- Prolapso rectal

- Invaginación intestinal
- Diarrea crónica
- Hipocratismo digital
- Hiponatremia e hipocloremia crónicas
- Hepatomegalia o enfermedad hepática inexplicada
- Pólipos nasales

4. Escolares:

- Síntomas respiratorios crónicos inexplicados
- Pseudomona aeruginosa en secreción bronquial
- Sinusitis crónica, poliposis nasal
- Bronquiectasias
- Diarrea crónica
- Síndrome de obstrucción intestinal distal
- Pancreatitis
- Prolapso rectal, hepatomegalia

5. Adolescentes y adultos:

- Enfermedad pulmonar supurativa crónica e inexplicada
- Hipocratismo digital
- Dolor abdominal recurrente
- Pancreatitis
- Síndrome de obstrucción intestinal distal
- Cirrosis hepática e hipertensión portal
- Retardo del crecimiento
- Esterilidad masculina con azoospermia
- Disminución de la fertilidad en mujeres

Los síntomas respiratorios de la enfermedad, comienzan a manifestarse habitualmente en etapas tempranas de la vida, aunque en la mitad de los casos, el comienzo de la enfermedad pulmonar persistente, no ocurre hasta la segunda o tercera década de la vida. La enfermedad pulmonar como forma de presentación primaria de la enfermedad ocurre en aproximadamente un 40% de los casos de FQ. Las manifestaciones respiratorias de la FQ habitualmente comienzan con tos recurrente que gradualmente se transforma en persistente. En lactantes pequeños, esto puede manifestarse como episodios prolongados y recurrentes de bronquitis obstructiva con taquipnea y sibilancias.

Eventualmente la tos puede ser diaria, transformándose en productiva y a menudo paroxística. La naturaleza productiva de la tos en niños mayores, puede subestimarse ya que estos niños degluten estas secreciones. Las infecciones crónicas y la inflamación conducen progresivamente al daño tisular de la vía aérea. Otras complicaciones posteriores incluyen neumotórax espontáneo, y hemoptisis la cual puede ser masiva.

ANEXO 8 FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA FQ

Infertilidad en varones	95%
Insuficiencia pancreática	62,0%
Síntomas respiratorios agudos o persistentes (Infecciones respiratorias persistentes o de repetición, como neumonías; accesos de tos o sibilancias, etc)	50,5%
Retraso en el crecimiento (falta de progreso de peso y talla); pérdida de peso.	42,9%
Deposiciones anormales (abundantes y grasosas). Heces pálidas o color arcilla y con olor fétido o heces flotantes.	35,0%
Reflujo gastro-esofágico	25%
Prolapso rectal	3-20%
Íleo meconial (obstrucción intestinal en el neonato por ausencia de motilidad intestinal) en las primeras 24-48 horas de vida.	10-18%
Historia familiar (parientes enfermos).	16,8%
Colelitiasis.	12%
Diabetes Mellitus.	10%
Anormalidades en los electrolitos (sodio y cloro sanguíneos).	5,4%
Enfermedades del hígado (ictericia, cirrosis)	4-5%
Pólipos nasales y sinusitis.	2%
Intususcepción.	1%
Otros signos y síntomas menos frecuentes: piel salada, tendencia a la fatiga, etc.	1-2%

ANEXO 9 ESTUDIO GENÉTICO EN LA FQ. ANÁLISIS DE LAS MUTACIONES DEL GEN DE LA FQ

Aunque son conocidas las limitaciones del estudio de las mutaciones de FQ, pues se conocen hoy en día cerca de 1000, siendo la más frecuente la ΔF-508. Este análisis es fundamental y es recomendado en todo paciente con FQ. A pesar de las deficiencias metodológicas, se reconoce la utilidad del diagnóstico molecular para el consejo genético como único método capaz de establecer si otros miembros de la familia son portadores. En la FQ confirmada, tiene utilidad en la caracterización clínica, de severidad y en el pronóstico.

En los casos de duda diagnóstica, puede ser un examen confirmatorio si se demuestra la presencia de mutación en los dos alelos.

El estudio genético es útil también para el diagnóstico precoz. Los familiares pueden estar más informados del riesgo real. Otorga la posibilidad de predecir la función pancreática, dar énfasis al soporte nutricional, utilidad en el consejo genético y único modo de establecer si otros miembros de la familia son portadores.

Para el diagnóstico de la FQ se requiere la demostración de la existencia de dos mutaciones causantes de alguno de los mecanismos básicos que alteran la función de la RTFQ.

ANEXO 10

VALOR DEL TEST DEL SUDOR EN EL DIAGNÓSTICO DE LA FQ

Este es uno de los aspectos más relevantes en el manejo de la enfermedad. Hay dos aspectos importantes que es necesario mejorar: el subdiagnóstico y el diagnóstico tardío de la FQ. Ambos determinan un inicio no oportuno del tratamiento, incrementándose la gravedad del daño, especialmente pulmonar y nutricional, dado que se ha demostrado que la intervención precoz mejora el pronóstico. Por lo anterior, es fundamental realizar el diagnóstico lo más precoz posible.

TEST DEL SUDOR. Examen del Cloro en sudor (Examen iontoforético del sudor; cloruros del sudor; examen del sudor)

Es el examen fundamental para la comprobación del diagnóstico de FQ. Se debe de realizar tan pronto como se sospeche la enfermedad. Es fiable incluso desde el primer mes de vida (Nivel de Evidencia Ia, Grado de Recomendación A). Siempre hay que tener en cuenta que una prueba del sudor negativa no excluye completamente el diagnóstico.

La técnica estándar es la de Gibson y Cooke, que consiste en recolección del sudor inducida por Iontoforesis con pilocarpina, midiendo el cloro con cloridómetro digital. Una técnica alternativa, de buen rendimiento, considerada de cribaje, es la toma de muestra con sistema Macroduct® y medición del cloruro de sodio a través de conductividad.

El test del sudor con pilocarpina es considerado como el Gold Standard para el diagnóstico de la FQ. Cualquier otro test debe ser comparado con éste. Solamente el 1% de los pacientes con FQ tienen test del sudor normal y se relacionan con mutaciones raras e infrecuentes.

Es de importancia que los laboratorios que realicen el examen estén debidamente acreditados y cumplan con criterios de estandarización del método. Ante un mal procesamiento de la muestra la posibilidad de falsos positivos o negativos es alta. La hipoproteinemia y el uso de corticoides bajan los niveles de sodio.

Valores de Referencia según la técnica de Gibson y Cooke.

Valores	Resultado	Conducta a seguir
Cloro > 60 mEq/L	Positivo	El test debe repetirse para certificar el diagnóstico
Cloro 40 a 60 mEq/L	Dudoso	• Repetir el test. En caso de duda, frente a una alta sospecha clínica, debe derivarse al especialista. • Si se dispone de estudio genético está indicado realizarlo
Cloro < 40 mEq/L	Negativo	En términos generales descarta diagnóstico. Ante fuerte sospecha clínica, reevaluar por especialista.

Se debe tener presente que puede haber valores falsos negativos por:

- Falla técnica
- Primer mes de vida
- dema e hipoproteinemia

A quienes se debe practicar test del sudor:

Debido a que la presentación clínica de esta enfermedad es muy variada, es necesario hacer una mejor selección de los pacientes derivados para estudio que la utilizada hasta la fecha. En 1995, la OMS publicó criterios de sospecha diagnóstica de FQ según las distintas edades. Basándose en estos criterios se establecieron los siguientes criterios de realización:

- Neumonía a repetición (2 o más)
- Síndrome bronquial obstructivo refractario a tratamiento o persistente
- Tos crónica de causa no precisada
- Diarrea crónica, esteatorrea
- Desnutrición crónica
- Edema e hipoproteinemia en el lactante
- Íleo meconial
- Prolapso rectal
- Ictericia neonatal prolongada
- Obstrucción intestinal distal
- Hepatomegalia y/o enfermedad hepática inexplicadas
- Hermano con diagnóstico de FQ
- Hermano fallecido por causa respiratoria
- Imágenes radiológicas intersticiales o retículo-nodulares persistentes o crónicas
- Bronquiectasias
- Hipocratismo digital
- Presencia de Pseudomonas Aeruginosa o Staphylococcus Aureus en esputo, a cualquier edad

ANEXO 11 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA FQ

Criterios diagnósticos (según las guías de la *Cystic Fibrosis Foundation*):

Un diagnóstico de fibrosis quística requiere cumplir

1. Al menos uno de los siguientes:
    - Un síntoma clínico consistente con FQ.
    - Un hermano o hermana diagnosticado con FQ.
    - Una prueba de cribado neonatal (TIR) positivo.
2. Y al menos uno de estos hallazgos confirmatorios:
    - Cloro en sudor ≥ 60 mmol/L en dos mediciones diferentes.
    - Identificación de dos mutaciones patogénicas conocidas en CFTR.

Evidencia de disfunción de CFTR mediante la prueba de potencial nasal transepitelial.

ANEXO 12 CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS COMPATIBLES CON FQ

Enfermedad respiratoria	Tos y expectoración crónica. Obstrucción crónica bronquial. Acropaquias. Poliposis nasal. Alteraciones radiológicas: bronquiectasias,atelectasias, infiltrados alveolares, hiperinsuflación,alteraciones de los senos paranasales. Colonización persistente por *Staphylococcusaureus*, *Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa o Burkholderia cepacia*.
Enfermedad digestiva	Íleo meconial, prolapso rectal, obstrucción intestinal. Pancreatitis recurrente, insuficiencia pancreática. Hepatopatía crónica con histología de cirrosis biliar focal o multilobular. Retraso de crecimiento, hipoproteinemia y edemas, déficit de vitaminas liposolubles.
Alteración urogenital	Azoospermia obstructiva por ausencia bilateral de conductos deferentes.
Alteración iónica	Pérdida aguda de sal; alcalosis metabólica crónica

ANEXO 13 OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS PARA EL ESTUDIO DIAGNÓSTICO DE LA FQ

Concentración sérica de tripsina inmunorreactiva (TIR)

Esta determinación se utiliza desde principios de los años setenta del siglo pasado. Los niveles en suero de tripsina inmunorreactiva son más altos en los recién nacidos con FQ que en aquellos que no están afectados por la enfermedad. Esto puede ser debido al bloqueo de los conductos pancreáticos exocrinos. La determinación se realiza mediante el análisis en sangre seca recogida en tira de Guthrie. La detección puede realizarse mediante técnicas de radioinmunoensayo (RIA), inmunofluorescencia a tiempo retardado (DELFIA) o enzimoinmunoensayo (ELISA). Dependiendo del método utilizado los valores obtenidos pueden tener diferentes interpretaciones en cuanto a las cifras de normalidad. Con el DELFIA se consideran normal la concentración por debajo de 60 ng/ml. Los resultados falsos positivos de esta determinación pueden ser debidos a la raza, el estado de portador o el nivel de salud perinatal. En cuanto a los falsos negativos se ven influenciados por la edad de realización de la prueba y por la presencia de íleo meconial.

Las mediciones de dicho enzima, junto con la prueba del sudor y el análisis de las mutaciones, constituyen la base de los programas de detección selectiva de FQ en los recién nacidos que se efectúan en muchas partes del mundo.

Estudio de la diferencia de potencial nasal transepitelial

La composición electrolítica del líquido periepitelial viene determinada por la capacidad de las células epiteliales de transportar iones, como el cloro y el sodio, generando una diferencia de potencial transepitelial que puede medirse in vivo en la mucosa nasal (DPN). La medición de este potencial permite establecer un patrón de anormalidad en pacientes con FQ, como consecuencia del aumento en la reabsorción de sodio que lo hace más electronegativo, existiendo escaso solapamiento con los valores observados en la población sana (media DPN en la FQ: 46 mV; frente a DPN en la población sana: 19 mV).

Esta prueba se utiliza, cuando los resultados obtenidos con las otras no son concluyentes. El estudio se realiza tras la perfusión del epitelio nasal con diferentes sustancias como amiloride y/o isoproterenol.

Es una técnica laboriosa y delicada por ello, aunque es una prueba muy fiable y sensible, su indicación estaría restringida a los pacientes en quienes existen dificultades para establecer el diagnóstico de FQ mediante la prueba del sudor y/o estudio genético.

Otras Pruebas

- Detección fecal de grasas
- Pruebas Radiológicas
- Medición de la función pancreática exocrina (Elastasa-1-Fecal)
- Pruebas de Función Pulmonar.

ANEXO 14

MODELOS DE ATENCIÓN EN PEDIATRÍA DE ATENCIÓN PRIMARIA

Ordenador de Recursos

Un pediatra "Ordenador de Recursos", debe conocer, a fondo, aquellas herramientas con que cuenta en su área de influencia. Esto, le permitirá poder ofertar en cada momento a sus pacientes posibles opciones de atención y a ser posible hacerlos copartícipes en la toma de decisiones. En este modelo, el paciente y su familia deben ser atendidos por múltiples especialistas de diferentes sectores, pero es el profesional de la atención primaria el que por su cercanía a la familia establece la función de coordinador de la asistencia. Es fundamental, no sólo conocer los recursos del área de influencia, sino también potenciar documentos que circulen entre los diferentes profesionales, donde se plasmen las actuaciones de los mismos y sirvan de historia clínica circulante del paciente. La cartilla de salud infantil, tan infrautilizada en nuestro medio, es una muestra de ese tipo de documento. Los pacientes con discapacidades psiconeurosensoriales pueden ser un ejemplo de este tipo de atención. Uno de los objetivos fundamentales de la coordinación sería el logro del "acto único" (el paciente es revisado en la misma fecha por diferentes profesionales).

Pediatra Gestor Principal de la Atención

En esta situación, el pediatra de atención primaria se responsabiliza de la base asistencial del paciente en cuanto a su proceso crónico, lo diagnostica, controla, educa y trata. No obstante, existen momentos puntuales del seguimiento, bien por mala evolución clínica o necesidad de pruebas complementarias no disponibles Atención Primaria, en las que precisa apoyo de otros niveles asistenciales. Para todo ello, precisará una actualización completa en múltiples disciplinas, deberá dedicar más tiempo a estos pacientes con necesidades especiales de atención a su salud y establecer con diferentes especialistas protocolos conjuntos de actuación y planes específicos de derivación. Un ejemplo de este tipo de modelo es la atención al paciente asmático o al paciente con EC.

Pediatra Gestor Secundario de la Atención

En este caso, un especialista o grupo de especialistas en caso de enfermedades complejas, marca la pauta del seguimiento, estableciendo una serie de controles y pautas terapéuticas en las que el pediatra o los profesionales de Atención Primaria, colabora desde su nivel asistencial. Los procesos complejos requieren una participación de múltiples profesionales de diferentes sectores. La especialización de la asistencia requiere la creación de Unidades específicas. Su composición y el tipo de actuaciones que va a realizar con lleva que estas Unidades se establezcan en el ámbito hospitalario. La coordinación y dirección de dicha Unidad, será la que plantee la colaboración del resto de niveles para el correcto seguimiento de los pacientes. El ejemplo paradigmático de este tipo de atención es la fibrosis quística. La creación de las Unidades se relaciona directamente con la evolución histórica de la enfermedad.