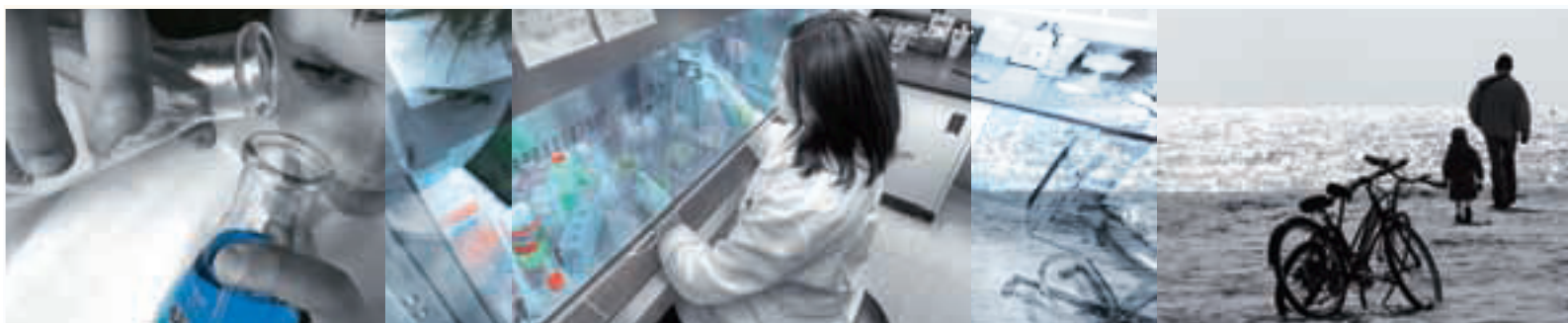




Plan de Atención a Personas Afectadas por Enfermedades Raras de Andalucía (PAPER)

# GUÍA ASISTENCIAL DE FIBROSIS QUÍSTICA



**GUÍA ASISTENCIAL DE FIBROSIS QUÍSTICA**  
**GUÍA DE ACTUACIÓN COMPARTIDA PARA LA FIBROSIS QUÍSTICA EN ANDALUCÍA**  
**Mayo 2011**

## COORDINADOR

- Antonio González-Meneses López, Plan de Atención a Personas Afectadas por Enfermedades Raras de Andalucía (PAPER)

## AUTORES

### SERVICIO ANDALUZ DE SALUD

- Josefa M<sup>a</sup> Aldana Espinal, Servicio Andaluz de Salud
- María Teresa León Espinosa de los Monteros, Servicio Andaluz de Salud
- Celia Salamanca Rivera, PAPER, Servicio Andaluz de Salud

### UNIDAD DE FIBROSIS QUÍSTICA DE MÁLAGA

- Casilda Oliveira Fuster. Servicio de Neumología. Hospital Carlos Haya
- Gabriel Oliveira Fuster. Director de la Unidad Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospital Carlos Haya
- Javier Pérez Frías. Servicio de Pediatría. Hospital Carlos Haya
- Estela Pérez Ruiz. Servicio de Pediatría. Hospital Carlos Haya
- Carlos Sierra Salinas. Servicio de Pediatría. Hospital Carlos Haya

### UNIDAD DE FIBROSIS QUÍSTICA DE SEVILLA

- Francisco Javier Dapena Fernández. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen del Rocío
- Esther Quintana Gallego. Servicio de Neumología. Hospital Virgen del Rocío

### ASESORA TÉCNICA EDITORIAL

- Antonia Garrido Gómez

### UNIDAD DE DISEÑO GRÁFICO SAS

- Juan José Pérez Rivas

©2011 Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía

Edita: Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía

Avda. de la Constitución 18, 41071 Sevilla

[www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud](http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud)

ISBN: 978-84-694-3880-0

DEPÓSITO LEGAL: SE 4202-2011

**CONTENIDO**

|                                                                                                                                                                             |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>INTRODUCCIÓN .....</b>                                                                                                                                                   | <b>9</b>  |
| <b>IDEAS CLAVE .....</b>                                                                                                                                                    | <b>11</b> |
| <b>DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA .....</b>                                                                                                                                     | <b>13</b> |
| <b>NIVELES ASISTENCIALES EN EL SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCÍA<br/>PARA LA ATENCIÓN DEL PACIENTE CON FIBROSIS QUÍSTICA.....</b>                                      | <b>15</b> |
| <b>CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO .....</b>                                                                                                                                       | <b>23</b> |
| <b>TEST DEL SUDOR .....</b>                                                                                                                                                 | <b>23</b> |
| <b>ESTUDIO GENÉTICO .....</b>                                                                                                                                               | <b>26</b> |
| <b>DETERMINACIÓN DE TRIPSINÓGENO INMUNOREACTIVO EN SANGRE SECA .....</b>                                                                                                    | <b>27</b> |
| <b>SEGUIMIENTO DEL NIÑO CON CRIBADO NEONATAL POSITIVO .....</b>                                                                                                             | <b>29</b> |
| <b>PRIMERA CITA. NIÑOS REMITIDOS A LA UNIDAD DE REFERENCIA (NIVEL C) TRAS CRIBADO NEONATAL<br/>POSITIVO (TIR1 + TIR 2).....</b>                                             | <b>29</b> |
| <b>PRIMERA CITA. NIÑOS REMITIDOS A LA UNIDAD DE REFERENCIA (NIVEL C) TRAS CRIBADO NEONATAL<br/>POSITIVO (TIR 1 + TIR 2, POSITIVOS) Y DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE FQ .....</b> | <b>31</b> |
| <b>REVISIONES SUCESIVAS PROGRAMADAS, ANUALES Y EN EXACERBACIONES EN NIÑOS<br/>DIAGNOSTICADOS DE FQ POR CRIBADO NEONATAL .....</b>                                           | <b>34</b> |
| <b>PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO EN EL PACIENTE CON FIBROSIS QUÍSTICA....</b>                                                                                                    | <b>35</b> |
| <b>MEDIDAS ASISTENCIALES EN PRIMERA CITA Y REVISIONES ANUALES .....</b>                                                                                                     | <b>35</b> |
| <b>MEDIDAS ASISTENCIALES EN CITAS PROGRAMADAS SUCESIVAS .....</b>                                                                                                           | <b>46</b> |
| <b>MEDIDAS ASISTENCIALES EN CASO DE PATOLOGÍA URGENTE.....</b>                                                                                                              | <b>47</b> |
| <b>MEDIDAS ASISTENCIALES EN CASO DE EXACERBACIÓN RESPIRATORIA .....</b>                                                                                                     | <b>47</b> |
| <b>MEDIDAS ASISTENCIALES EN CASO DE AFECTACIÓN DIGESTIVA, ENDOCRINA,METABÓLICA AGUDA...</b>                                                                                 | <b>49</b> |
| <b>ITINERARIO CLÍNICO .....</b>                                                                                                                                             | <b>51</b> |
| <b>REGISTRO .....</b>                                                                                                                                                       | <b>53</b> |

|                                                                                                                                  |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>INDICADORES Y MEDIDA DE LA CALIDAD ASISTENCIAL .....</b>                                                                      | <b>55</b>  |
| <b>APLICABILIDAD, DIFUSIÓN Y REVISIÓN .....</b>                                                                                  | <b>57</b>  |
| <b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>                                                                                                        | <b>59</b>  |
| <b>TABLAS.....</b>                                                                                                               | <b>61</b>  |
| TABLA 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE FIBROSIS QUÍSTICA .....                                                                       | 63         |
| TABLA 2. MUTACIONES DE FIBROSIS QUÍSTICA Y RELACIÓN CON CONSECUENCIAS CLÍNICAS.....                                              | 64         |
| TABLA 3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS CONSISTENTES CON DIAGNÓSTICO DE FIBROSIS QUÍSTICA EN NIÑOS CON CRIBADO NEONATAL POSITIVO ..... | 65         |
| TABLA 4. CLASIFICACIÓN DE LA DESNUTRICIÓN EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA SEGÚN LOS CONSENSOS EUROPEO Y AMERICANO .....       | 66         |
| TABLA 5. SIGNOS Y SÍNTOMAS ASOCIADOS CON LA EXACERBACIÓN PULMONAR EN LA FIBROSIS QUÍSTICA .....                                  | 67         |
| <b>FIGURAS .....</b>                                                                                                             | <b>69</b>  |
| FIGURA 1. DIAGNÓSTICO DE FIBROSIS QUÍSTICA .....                                                                                 | 71         |
| FIGURA 2. CRIBADO NEONATAL DE FIBROSIS QUÍSTICA EN ANDALUCÍA .....                                                               | 72         |
| FIGURA 3. VÍA DEL PACIENTE EN EL CRIBADO DE FIBROSIS QUÍSTICA .....                                                              | 73         |
| <b>ANEXO 1.MODELOS DE INFORMACIÓN PARA LAS FAMILIAS SOBRE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS .....</b>                                         | <b>75</b>  |
| CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA SOLICITUD DE PRUEBAS GENÉTICAS EN PACIENTES CON SOSPECHA DE FIBROSIS QUÍSTICA.....              | 86         |
| <b>ANEXO 2. GUÍA PARA FAMILIARES Y PERSONAS CON FIBROSIS QUÍSTICA .....</b>                                                      | <b>93</b>  |
| <b>GUÍA PARA FAMILIARES Y PERSONAS CON FIBROSIS QUÍSTICA .....</b>                                                               | <b>95</b>  |
| <b>NOTAS.....</b>                                                                                                                | <b>101</b> |

## GLOSARIO

- ABCD: Atresia bilateral de conductos deferentes
- ABPA: Aspergilosis broncopulmonar alérgica
- ATP: Adenosina trifosfato
- CFF: Cystic Fibrosis Foundation
- CFTR: Regulador transmembrana de la fibrosis quística (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)
- Cl: Cloro
- DEXA: Dual-Energy X-Ray Absorptiometry
- DPN: Diferencia de potencial epitelial transnasal
- FQ: Fibrosis Quística
- IMC: Índice de masa corporal
- IPE: Insuficiencia pancreática exocrina
- NUHSA: Numero único de historia de salud de Andalucía
- SAS: Servicio Andaluz de Salud
- SSPA: Sistema Sanitario Público de Andalucía
- TIR: Tripsinógeno inmunoreactivo



## INTRODUCCIÓN

Bajo la denominación de enfermedades raras o de baja prevalencia se agrupa un amplio conjunto de enfermedades heterogéneas sobre las que se tiene un conocimiento incompleto, afectan a un número de personas desconocido y plantean un desafío en términos de salud pública debido a la ausencia de información sobre su magnitud, evolución y tendencias, así como por el hecho de presentar, muchas de ellas, un curso crónico e invalidante que precisan intervenciones multidisciplinares y originan un impacto negativo sobre las personas afectadas y sus familias.

Las enfermedades raras pueden manifestarse a cualquier edad y presentan una amplia diversidad de alteraciones y síntomas que varían no sólo de una enfermedad a otra, sino también de un paciente a otro en función del grado de afectación y de su evolución.

La Fibrosis Quística (FQ) es una de las enfermedades raras para las que existe la posibilidad de realizar un cribado neonatal dirigido a la obtención de un diagnóstico precoz y el inicio de un seguimiento médico estrecho, con el objetivo de retrasar, o disminuir, el impacto negativo que supone un diagnóstico clínico tardío en la evolución de la misma.

### IMPORTANCIA DEL CRIBADO NEONATAL PARA LA FIBROSIS QUÍSTICA

Aunque la FQ carece de un tratamiento curativo, a lo largo de los últimos años se ha producido un incremento significativo en la mediana de supervivencia y en la calidad de vida de estos pacientes, ligado al tratamiento integral en Unidades de FQ y al desarrollo de terapias específicas como las enzimas pancreáticas ácido-resistentes, antibioterapia antipseudomonas, diseño de fármacos para uso inhalatorio, trasplante pulmonar y hepático y un correcto seguimiento y tratamiento nutricional.

Hace ya más de 25 años, diferentes países iniciaron la realización de un cribado neonatal para el diagnóstico precoz de la enfermedad, basándose en la determinación, en la primera semana de vida, de tripsinógeno inmunoreactivo (TIR) en sangre seca de talón recogida mediante filtro, debido a su nivel aumentado en

los pacientes con FQ, probablemente en relación a la obstrucción de los conductos pancreáticos.

Son precisas al menos dos determinaciones separadas en el tiempo, completadas con el estudio genético específico. Estas estrategias TIR + Análisis de mutaciones específicas de ADN, han mostrado una alta sensibilidad y especificidad.

Distintos estudios han demostrado que los niños diagnosticados por cribado presentan mejores parámetros nutricionales y respiratorios y un mejor desarrollo intelectual que los diagnosticados tras presentar manifestaciones clínicas.<sup>1-5</sup>

#### Beneficios Clínicos

- Descenso de la colonización crónica por microorganismos potencialmente patógenos (fundamentalmente *Pseudomonas aeruginosa*).
- Mejoría de la función pulmonar (menor deterioro del FEV1) Mejoría del estado nutricional (peso y talla), muy ligado a la supervivencia y al progreso de la enfermedad pulmonar.
- Mejoría del desarrollo cognitivo del niño.
- Disminución del número de hospitalizaciones.

#### Otros

- Posibilidad de realizar planificación familiar precoz una vez diagnosticada la enfermedad en el primer hijo.
- Permitir el estudio de portadores en familiares de riesgo.
- Beneficios psicosociales: mejoría de la calidad de vida de los cuidadores, disminución de la ansiedad familiar y de la carga asistencial, ligada al fallo de medro o a los problemas respiratorios recurrentes del niño.
- Estos beneficios, sumados a las experiencias exitosas en otras comunidades de nuestro país, aconsejan su implantación también en Andalucía<sup>4</sup>.

## IDEAS CLAVE

- La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad crónica de herencia recesiva más frecuentemente causante de disminución de la esperanza de vida en poblaciones de origen europeo.
- Está originada por mutaciones en un gen situado en el brazo largo del cromosoma 7, del cual se han identificado, hasta ahora, alrededor de 1800 mutaciones. Este gen codifica la síntesis de la proteína CFTR, la cual actúa como un canal de cloro y regula otros canales de transporte iónico.
- Las manifestaciones clínicas más relevantes se producen a nivel respiratorio y digestivo, siendo las respiratorias las relacionadas principalmente con la mortalidad. Aunque los síntomas suelen manifestarse en la infancia, su amplia variabilidad clínica puede demorar el diagnóstico hasta la edad adulta.
- El diagnóstico de FQ es fundamentalmente clínico, confirmado por técnicas diagnósticas en centros con experiencia en FQ. El test del sudor continúa siendo el patrón oro. La constatación, en dos muestras de sudor, de concentraciones de  $\text{Cl} > 60 \text{ mmol/L}$  confirma el diagnóstico de FQ. Salvo raras excepciones, el diagnóstico se puede excluir con niveles de  $\text{Cl} < 30 \text{ mmol/L}$ .
- Las concentraciones de Cloro en sudor entre 30-59 mmol/L son consideradas como dudosas, recomendándose la realización de un estudio genético mediante un kit comercial que contenga el panel de las mutaciones más frecuentes de FQ en la población de origen.
- Se denomina "FQ Clásica" a la presencia de, al menos, una característica fenotípica clínica, más una concentración de cloro en sudor  $\geq 60 \text{ mmol/L}$  y dos mutaciones FQ.
- Se habla de "FQ no Clásica" para referirse a aquellos pacientes que presentan, al menos, una característica fenotípica clínica y dos mutaciones relacionadas con la FQ o una DPN alterada, pero en los que la concentración de Cl en sudor se sitúa entre 30 y 60 mmol/L.
- La FQ es una de las enfermedades raras para las que existe la posibilidad de realizar un cribado neonatal con el que poder detectarla precozmente e iniciar un seguimiento estrecho del niño, con el objetivo de retrasar, o

disminuir, el impacto negativo que supone un diagnóstico clínico tardío en la evolución de la misma.

- La determinación de tripsinógeno inmunorreactivo (TIR) en sangre seca es una prueba validada para el cribado neonatal de FQ en la población general.
- El cribado neonatal para FQ se realiza en una única muestra de sangre de talón de todos los recién nacidos, entre el 3º y el 5º día. Si la primera muestra de TIR es superior al punto de corte en el percentil 99,5, debe repetirse a las 3-4 semanas, considerándose un cribado neonatal positivo si la segunda muestra es superior al punto de corte establecido. Los niños con dos TIR positivos deben remitirse a la unidad de referencia andaluza correspondiente para descartar FQ.
- Debido a sus manifestaciones multisistémicas y a su complejidad, se aconseja que los pacientes sean tratados en unidades especializadas con equipos multidisciplinarios que cuenten con profesionales entrenados en su diagnóstico y seguimiento pues esta circunstancia, junto con los avances terapéuticos, ha mejorado la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes en las últimas décadas, (mediana estimada actual de 37,5 años), a pesar de no disponerse de un tratamiento curativo.
- Las Unidades de FQ de Referencia del SSPA, por designación de la Dirección General de Asistencia Sanitaria del Servicio Andaluz de Salud en febrero de 2010 son el Hospital Carlos Haya de Málaga y el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla.
- Dada la amplia extensión geográfica andaluza, para facilitar una asistencia rápida y, a la vez, especializada y coordinada, el manejo de estos enfermos se ha estratificado en distintos niveles que garantizan la continuidad asistencial.
- Además de los pacientes diagnosticados de FQ por cribado, el programa de seguimiento incluye el manejo de los individuos en los que los resultados de las pruebas complementarias tras el cribado, (test del sudor y estudio genético) permanecen dudosos y los pacientes diagnosticados por su clínica.

## DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad hereditaria (autosómica recesiva) rara más frecuentemente causante de disminución de la esperanza de vida en poblaciones de origen europeo. Está originada por mutaciones en un gen situado en el brazo largo del cromosoma 7, del cual se han identificado, hasta ahora, alrededor de 1800 mutaciones<sup>1</sup>. Este gen codifica la síntesis de la proteína CFTR que actúa como un canal de cloro (Cl) y participa en la liberación de adenosina trifosfato (ATP) y en la regulación de otros canales de transporte de iones; su ausencia origina una anomalía en el transporte iónico que da lugar a la producción de unas secreciones particularmente viscosas. Esta proteína se expresa en las células epiteliales del aparato respiratorio, páncreas, vías biliares, glándulas sudoríparas y sistema genitourinario.

Las manifestaciones clínicas más relevantes se producen a nivel *respiratorio*: bronquiectasias secundarias a colonización-infección bronquial crónica con neumopatía crónica progresiva, sinusitis y poliposis nasosinusal; a nivel *digestivo*: síndrome de malabsorción secundario a insuficiencia pancreática exocrina (IPE), íleo meconial, síndrome de obstrucción intestinal distal, hepatopatía y pancreatitis crónica; *alteraciones endocrino-metabólicas*: diabetes mellitus relacionada con la FQ, osteoporosis; y *otras*, entre los que destacan *deshidratación* por pérdida de iones en el sudor, o *infertilidad masculina* por atresia u obstrucción bilateral de los conductos deferentes (ABCD). Aunque los síntomas suelen manifestarse en la infancia, su amplia variabilidad clínica, en la que parecen implicarse genes modificadores y factores ambientales, puede demorar el diagnóstico hasta la edad adulta.

La prevalencia de la enfermedad varía entre los distintos países, siendo la media en Europa de 1/3.500 individuos<sup>2</sup>. Se estima, así mismo, una frecuencia de portadores sanos de 1/20-37 individuos<sup>3</sup>. En España, gracias a la progresiva implantación de los programas de cribado neonatal en distintas comunidades, se está reconociendo una incidencia inferior a la estimada con anterioridad, siendo en 2.009 de: 1/4.439 recién nacidos vivos en Galicia, 1/4.439 en Castilla y León, 1/4.800 en Aragón, 1/6.244 en Cataluña y 1/6.602 en Baleares<sup>4</sup>. Actualmente no se dispone de estos datos en Andalucía.

La FQ es una enfermedad multisistémica, de carácter progresivo, en la que la calidad de vida del paciente se afecta notablemente durante el curso de la misma, existiendo regímenes de tratamientos rigurosos, y consumidores de tiempo, para pacientes y familiares. Debido a su complejidad se aconseja que los pacientes sean tratados en unidades especializadas con equipos multidisciplinarios que cuenten con profesionales entrenados en su diagnóstico y seguimiento pues esta circunstancia, junto con los avances terapéuticos, ha mejorado la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes en las últimas décadas (mediana estimada actual de 37,5 años) a pesar de no disponerse de un tratamiento curativo<sup>5</sup>.

Con fecha de 16 de marzo de 2011, el Registro Andaluz de Enfermedades Raras tiene recogidos 536 pacientes afectados de FQ, 264 hombres y 272 mujeres, con una mediana de edad media de 25 años (23 años para los hombres y 29 años para las mujeres), repartidos de la siguiente manera por provincias de procedencia: Almería 41, Cádiz 78, Córdoba 45, Granada 55, Huelva 25, Jaén 45, Málaga 99, Sevilla 131, sin especificar 3 y con residencia fuera de la Comunidad Autónoma 14.

## NIVELES ASISTENCIALES EN EL SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCÍA PARA LA ATENCIÓN DEL PACIENTE CON FIBROSIS QUÍSTICA

En el momento actual se considera como requisito mínimo para establecer un centro de referencia en nuestro medio el cuidado de, al menos, 50 pacientes con FQ, para asegurar la suficiente experiencia en el equipo de profesionales responsables de los mismos<sup>6</sup>.

Dada la amplia extensión geográfica andaluza, para facilitar una asistencia rápida y, a la vez, especializada y coordinada, el manejo de estos enfermos se ha estratificado en distintos niveles que garantizan la continuidad asistencial (consultar Cuadro 1 y Nota en la página 19):

- **Nivel A.** Atención primaria y especializada. Competencias:
  - a) Medidas asistenciales generales de salud, tanto con carácter programado como a demanda, relacionados o no con la FQ, pudiendo ser referido a la Unidad de FQ según criterio médico, si existe falta de respuesta al tratamiento respiratorio, digestivo o nutricional explicitado por la misma. Será el primer paso en la atención y el paciente podrá, o no, ser derivado a las unidades de los niveles B y/o C. Los profesionales de atención primaria pueden derivar programadamente a las Unidades de Referencia para los supuestos que se especifiquen en el documento terapéutico emitido por dichas Unidades, y que será específico para cada paciente, (en caso de no estar disponible la derivación directa a través de la aplicación Diraya, se podrá realizar a través de los servicios de atención al usuario).
  - b) Facilitación de la medicación prescrita, no hospitalaria, como antibióticos orales, broncodilatadores, preparados vitamínicos, suplementos de calcio, etc.
  - c) Codificación del diagnóstico FQ adecuadamente en Diraya tras recibir los informes clínicos de las Unidades de FQ (de referencia o secundarias).
  - d) Los profesionales de Atención primaria cumplimentarán adecuadamente en Diraya las variables **código CIE-9** que

completarán con el código 277.0, **Diagnóstico\_CIE9** en la que buscarán 'Fibrosis Quística' y la variable **Diagnóstico Juicio Clínico** que cumplimentarán manualmente indicando el diagnóstico que motiva la consulta, pero siempre añadiendo que se trata de un paciente afecto de FQ.

- **Nivel B.** Unidades de FQ secundarias (centros hospitalarios con personal formado en la atención del paciente FQ). Competencias:

- a) Seguimiento clínico integral y realización de pruebas a los enfermos de FQ diagnosticados y seguidos previamente en estas unidades, antes de la puesta en marcha del programa de cribado neonatal.
- b) Seguimiento clínico y realización de pruebas complementarias a los enfermos FQ diagnosticados por cribado neonatal. Dichos enfermos deben remitirse anualmente, con documentación clínica y pruebas complementarias a las Unidades de Referencia (nivel C).
- c) Seguimiento clínico y realización de pruebas complementarias de los enfermos FQ diagnosticados clínicamente, y no por cribado neonatal, tras la implantación del mismo. Dichos enfermos deben remitirse, al menos una vez, con documentación clínica y pruebas complementarias a las Unidades de Referencia (nivel C) para asegurar la homogeneidad y el adecuado registro de los pacientes FQ.
- d) Suministro de medicación de dispensación hospitalaria: antibioterapia inhalada, mucolíticos inhalados, suplementos pancreáticos etc, así como todo el material fungible necesario para el tratamiento (bombas de infusión intravenosa, sondas de gastrostomía, nebulizadores etc).

- **Nivel C:** Unidad de FQ de Referencia del SSPA; por designación de la Dirección General de Asistencia Sanitaria del Servicio Andaluz de Salud en febrero de 2010 son el **Hospital Carlos Haya** de Málaga y el **Hospital Virgen del Rocío** de Sevilla.

Competencias:

- a) Confirmación diagnóstica de los pacientes positivos en el cribado neonatal de FQ. Propuesta terapéutica inicial y previsión de seguimiento.
- b) Revisión anual de los pacientes diagnosticados de FQ por cribado neonatal del área asignada como de referencia, para monitorizar y evaluar homogéneamente los resultados del programa.
- c) Revisión anual de los individuos con dos TIR positivas en el cribado neonatal, pero sin diagnóstico concluyente de FQ (test de sudor dudoso, una única mutación FQ identificada, y/o clínica compatible).
- d) Revisión, al menos una vez, de los enfermos diagnosticados clínicamente de FQ en las unidades de nivel B, con posterioridad a la implantación del programa de cribado.
- e) Realización en cualquier paciente con diagnóstico de FQ, de aquellas pruebas complementarias no disponibles en el nivel B, del área asignada como de referencia.
- f) Actuación como nivel B: seguimiento clínico y realización de pruebas complementarias a los enfermos FQ diagnosticados clínicamente en su propia área hospitalaria, antes de la puesta en marcha del programa de cribado neonatal.
- g) Actuación como nivel B: seguimiento clínico y realización de pruebas complementarias con los enfermos FQ diagnosticados por cribado neonatal en su propia área hospitalaria.
- h) Todos los niveles asistenciales pueden derivar programadamente a las Unidades de Referencia para los supuestos que se especifiquen en el documento terapéutico emitido por dichas Unidades, y que será específico para cada paciente.

- i) La Unidad de Referencia debe mantener un alto nivel de conocimientos y de actualización en FQ, así como detectar las necesidades y colaborar en la formación de los profesionales sanitarios implicados en la atención de los pacientes en todos los niveles.
- **Pruebas o técnicas diagnósticas o terapéuticas no disponibles en las Unidades de Referencia.** Es el caso del trasplante pulmonar y de ciertos procedimientos relacionados con la insuficiencia respiratoria en fase terminal para pacientes en espera de un trasplante pulmonar o con complicaciones de urgencia vital, como la hemoptisis grave en el paciente pediátrico; su derivación se analizará de forma individualizada según requerimientos clínicos. Para la realización de dichas técnicas, en caso de ser necesarias, los pacientes serán derivados para valoración y tratamiento al **Hospital Reina Sofía de Córdoba** cuando se cumplan los criterios establecidos por las guías y consensos para el trasplante pulmonar.
- **Atención de pacientes de otras Comunidades Autónomas:** se realizará en el marco de **Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud**. Los pacientes atendidos serán registrados en el sistema de información del fondo de cohesión (SIFCO).

### Unidades de Referencia de Fibrosis Quística del SSPA de Andalucía

- **Unidad de Fibrosis Quística de Andalucía occidental**

Cádiz, Córdoba, Huelva, Sevilla

***Hospital Virgen del Rocío***

Avda. Manuel Siurot s/n

Sevilla 41013

Teléfono de contacto: 955 012857

Teléfono corporativo de la Unidad del Hospital Virgen del Rocío: 690407

- **Unidad de Fibrosis Quística de Andalucía oriental**

Almería, Granada, Jaén, Málaga

**Hospital Carlos Haya (Materno-Infantil)**

c/ Arroyo de los Ángeles s/n

Málaga 29011

Teléfonos de contacto de la Unidad

Neumología Pediátrica: 951 292187

Gastroenterología Pediátrica: 951 902191

Neumología Adultos: 951 901439

Endocrinología/Nutrición Adultos: 951 901184

**Cuadro 1. Áreas hospitalarias de referencia**

| Área Hospitalaria        | Nivel | Área hospitalaria         | Nivel | HOSPITAL DE REFERENCIA<br>FIBROSIS QUÍSTICA |
|--------------------------|-------|---------------------------|-------|---------------------------------------------|
| <b>ALMERÍA</b>           |       |                           |       |                                             |
| H.A.R. El Toyo           | V     | A.H. Torrecárdenas        | II    | A.H. Carlos Haya                            |
| A.G.S. Norte del Almería | IV    | A.H. Torrecárdenas        | II    |                                             |
| E.P.H. Poniente          | IV    | A.H. Torrecárdenas        | II    |                                             |
| A.H. Torrecárdenas       | II    | A.H. Virgen de las Nieves | I     |                                             |

Nota: La estructura funcional del SSPA establece derivaciones de pacientes entre hospitales siempre que un procedimiento supere la capacidad diagnóstica o terapéutica del hospital de origen, debiendo establecerse, en cada caso, el itinerario menos penoso para el paciente, en decisión compartida.

| CÁDIZ                     |     |                           |    |                       |
|---------------------------|-----|---------------------------|----|-----------------------|
| A.G.S. Campo de Gibraltar | II  | A.H. Puerta del Mar       | II | A.H. Virgen del Rocío |
| A.H. Jerez                | II  | A.H. Puerta del Mar       | II |                       |
| A.H. Puerto Real          | II  | A.H. Puerta del Mar       | II |                       |
| A.H. Puerta del Mar       | II  | A.H. Virgen del Rocío     | I  |                       |
| CÓRDOBA                   |     |                           |    |                       |
| H.A.R. Valle del Guadiato | V   | AGS Norte de Córdoba      | IV | A.H. Virgen del Rocío |
| H.A.R. Puente Genil       | V   | A.H. Reina Sofía          | I  |                       |
| A.H. Montilla             | IV  | A.H. Reina Sofía          | I  |                       |
| A.G.S. Norte de Córdoba   | IV  | A.H. Reina Sofía          | I  |                       |
| A.H. Infanta Margarita    | III | A.H. Reina Sofía          | I  |                       |
| A.H. Reina Sofía          | I   | A.H. Virgen del Rocío     | I  |                       |
| GRANADA                   |     |                           |    |                       |
| A.G.S. Sur de Granada     | IV  | A.H. San Cecilio          | II | A.H. Carlos Haya      |
| A.H. Baza                 | IV  | A.H. Virgen de las Nieves | I  |                       |
| H.A.R. Guadix             | V   | A.H. Baza                 | IV |                       |
| A.H. San Cecilio          | II  | A.H. Virgen de las Nieves | I  |                       |

|                                        |     |                            |     |                       |
|----------------------------------------|-----|----------------------------|-----|-----------------------|
| A.H. Virgen de las Nieves              | I   | A.H. Carlos Haya           | I   |                       |
| H.A.R. de Loja                         | V   | A.H. San Cecilio           | II  |                       |
| HUELVA                                 |     |                            |     |                       |
| A.G.S. Norte de Huelva                 | IV  | Juan Ramón Jiménez         | II  | A.H. Virgen del Rocío |
| A.H. Infanta Elena                     | III | Juan Ramón Jiménez         | II  |                       |
| A.H. Juan Ramón Jiménez                | II  | A.H. Virgen del Rocío      | I   |                       |
| JAÉN                                   |     |                            |     |                       |
| H.A.R. Alcaudete                       | V   | C.H. Jaén                  | I   | A.H. Carlos Haya      |
| H.A.R. Sierra de Segura                | V   | A.H. San Juan de la Cruz   | III |                       |
| E.P.H. Alto Guadalquivir. A.H. Andújar | IV  | C.H. Jaén                  | I   |                       |
| A.H. San Agustín                       | III | C.H. Jaén                  | I   |                       |
| A.H. San Juan de la Cruz               | III | C.H. Jaén                  | I   |                       |
| C.H. Jaén                              | I   | A.H. Carlos Haya           | I   |                       |
| H.A.R. Alcalá la Real                  | V   | A.H. Virgen de las Nieves  | I   |                       |
| MÁLAGA                                 |     |                            |     |                       |
| H.A.R. Benalmádena                     | V   | A.H. Virgen de la Victoria | II  | A.H. Carlos Haya      |

|                                    |    |                            |    |                      |
|------------------------------------|----|----------------------------|----|----------------------|
| A.G.S. Norte de Málaga (Antequera) | IV | A.H. Carlos Haya           | I  |                      |
| A.G.S. Serranía de Málaga (Ronda)  | IV | A.H. Virgen de la Victoria | II |                      |
| A.G.S. Este de Málaga (Axarquía)   | IV | A.H. Carlos Haya           | I  |                      |
| E.P.H. Costa del Sol               | IV | A.H. Virgen de la Victoria | II |                      |
| A.H. Virgen de la Victoria         | II | A.H. Carlos Haya           | I  |                      |
| A.H. Carlos Haya                   | I  | A.H. Carlos Haya           | I  |                      |
| SEVILLA                            |    |                            |    |                      |
| H.A.R. Utrera                      | V  | A.H. Virgen de Rocío       | I  | A.H. Virgen de Rocío |
| H.A.R. Ecija                       | V  | A.G.S. Osuna               | IV |                      |
| H.A.R. Sierra Norte                | V  | A.H. Virgen Macarena       | I  |                      |
| H.A.R. Morón                       | V  | A.H. Virgen de Valme       | II |                      |
| A.G.S. Osuna                       | IV | A.H. Virgen del Rocío      | I  |                      |
| A.H. Virgen de Valme               | II | A.H. Virgen del Rocío      | I  |                      |
| C.P. San Juan de Dios              | IV | A.H. Virgen del Rocío      | I  |                      |
| A.H. Virgen Macarena               | I  | A.H. Virgen del Rocío      | I  |                      |
| A.H. Virgen del Rocío              | I  | A.H. Virgen del Rocío      | I  |                      |

## CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de FQ es fundamentalmente clínico, confirmado por técnicas diagnósticas en centros con experiencia en FQ. Los criterios diagnósticos actuales se basan en los publicados por la americana Cystic Fibrosis Foundation (CFF), esto es, la asociación de una o más características fenotípicas de la enfermedad, o el diagnóstico de FQ en hermanos o primos hermanos, o un cribado neonatal positivo – tripsinógeno inmunoreactivo- (TIR), junto con una prueba de laboratorio que evidencie disfunción de la proteína CFTR: detección de una concentración de Cl superior a 60 mmol/L, detección de dos mutaciones genéticas reconocidas como causantes de la enfermedad o demostración de alteraciones en el transporte de iónico a través del epitelio nasal (Tabla 1) <sup>7</sup>. En la Figura 1 se resume el algoritmo diagnóstico propuesto en Andalucía.

La FQ diagnosticada en la edad adulta difiere de la forma de presentación en la infancia. Aproximadamente el 90% de los pacientes presenta clínica respiratoria con alteración de la función pulmonar de leve a moderada, o incluso normal, y tan solo un 15% tiene IPE.

Actualmente, el test del sudor continúa siendo el patrón oro para el diagnóstico de la FQ; el reciente Consenso Europeo<sup>3</sup> así lo ha puesto de manifiesto al reconocer las limitaciones del conocimiento que existen sobre la repercusión clínica real de muchas de las 1.800 mutaciones conocidas en el gen. En cuanto a la diferencia de potencial epitelial transnasal (DPN) es una prueba disponible sólo en muy escasas unidades de FQ, y generalmente, para investigación clínica.

## TEST DEL SUDOR

Aunque se considera el patrón oro para el diagnóstico de FQ, deben tenerse en cuenta las diferencias relacionadas con la edad y con distintas formas clínicas; además, resulta esencial que la técnica sea correcta y realizada por personal experimentado, recomendándose por los estándares internacionales que se realicen, al menos, 50 test anuales <sup>8</sup>. Con raras excepciones, el diagnóstico de FQ puede realizarse con niveles de Cl > 60 mmol/L y excluirlo con niveles de Cl < 30

mmol/L. Puede realizarse a partir de las 2 semanas de edad en recién nacidos de peso superior a 3 Kg, normohidratados y sin signos de enfermedad sistémica.

### **Metodología y Análisis de Resultados**

- Recogida de la muestra de sudor en las Unidades de FQ.

Estimulación de la sudoración con pilocarpina y recogida de la muestra. Se emplea habitualmente un disco cóncavo y un tubo espiral de plástico para la recogida del sudor.

- Análisis de la conductividad de la muestra de sudor en la propia Unidad de FQ. Interpretación de los resultados:

Test positivo: Conductividad ClNa > 90 mmol/L

Test dudoso: Conductividad ClNa 50-89 mmol/L

Test negativo: Conductividad ClNa < 50 mmol/L

Debe tenerse en cuenta que aunque los valores de conductividad iguales o superiores a 90 mmol/l son altamente sugestivos de FQ, se requiere siempre su confirmación mediante la determinación cuantitativa de la concentración de Cl en micromuestras, con cloridómetro.

- Envío de la muestra de sudor recogida al laboratorio para la determinación cuantitativa de la concentración de Cl en micromuestras por cloridómetro. Interpretación de los resultados:

Test positivo: Concentración de Cl >60 mmol/L

Test dudoso: Concentración de Cl entre 30-59 mmol/L

Test negativo: Concentración de Cl <30 mmol/L.

**La constatación, en dos muestras de sudor, de concentraciones de Cl<sup>-</sup>>60 mmol/L confirma el diagnóstico de FQ.**

En caso de un test de sudor positivo y 2 mutaciones FQ, no se precisa la realización de un segundo test de sudor.

Las concentraciones entre 30-59 mmol/L son consideradas como dudosas, recomendándose la realización de un estudio genético mediante un kit comercial que contenga el panel de las mutaciones más frecuentes de FQ en la población de origen.

Finalmente, debe tenerse en cuenta que aunque una concentración de Cl<sup>-</sup> < 30 mmol/L se considera como resultado negativo, ciertas mutaciones en el gen CFTR asociadas con formas leves (como la 3849 +10Kb C>T o la R117H) pueden asociarse a un test del sudor negativo.

*Falsos negativos del Test del sudor*

- Son raros y se relacionan con la recogida de una muestra de volumen insuficiente; también son posibles en pacientes con edema e hipoproteinemia.
- Aunque los resultados del test pueden ser positivos en recién nacidos mayores de 24 horas de vida, la dificultad en la recolección de una muestra de tamaño adecuado, principalmente en los primeros meses de edad, puede ser causa de falsos negativos en lactantes pequeños.

*Falsos positivos del Test del sudor*

- Suelen estar relacionados con errores técnicos o con la utilización de equipos inadecuados. La contaminación de la muestra, especialmente en niños con piel atópica por no seguir meticulosamente el protocolo de limpieza y secado de la piel antes y después de la iontoforesis, la utilización de métodos no validados para la recogida del sudor, o el análisis, únicamente, de la conductividad y/o la concentración de sodio, son fuentes de error.
- Aunque se ha comunicado una elevación variable de la concentración de Cl<sup>-</sup> en el sudor de algunas enfermedades, sus manifestaciones clínicas suelen

ser diferentes de las de la FQ por lo que son causa infrecuente de problemas diagnósticos.

#### ESTUDIO GENÉTICO

La FQ es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, por lo que es necesario presentar dos mutaciones (en ambas copias del gen CFTR) para estar afectado por la misma. Los individuos no portadores presentan dos genes CFTR normales, mientras que los portadores asintomáticos –heterocigotos– presentan una copia normal y otra mutada. En la actualidad hay descritas más de 1.800 mutaciones diferentes, con una gran variabilidad de fenotipos clínicos. La primera mutación descrita, y la más frecuente a nivel mundial, es la F508del, pero existen otras mutaciones específicas cuya frecuencia varía entre los distintos grupos étnicos. En España se ha descrito una frecuencia media de la F508del de alrededor del 50-60% del total de los cromosomas estudiados, siendo la segunda en frecuencia la G542X con un 4-8%, seguida por la N1303K con un 2-4%.<sup>9</sup>

Las distintas mutaciones impiden la síntesis de la proteína CFTR o son responsables de diferentes defectos o anomalías en la misma, lo cual se traduce en una proteína disfuncional, con un espectro variable de gravedad clínica, y de ahí, las diferentes formas de presentación de la enfermedad. En cualquier caso, la correlación genotipo-fenotipo clínico es inconsistente, observándose gran variabilidad clínica para las mismas mutaciones, incluso entre homocigotos F508del y en el seno de la misma familia; esto ha sugerido que existen genes modificadores en otros loci que influirían significativamente en el fenotipo. En caso de dos padres portadores, el riesgo para cada gestación de un recién nacido enfermo será de un 25% y de un recién nacido portador de un 50%.

Actualmente, se habla de **"FQ Clásica"** en presencia de, al menos, una característica fenotípica clínica más una concentración de cloro en sudor  $\geq 60$  mmol/L y dos mutaciones FQ; estos pacientes pueden tener IPE o no, y su evolución clínica es variable. Por otra parte, se habla de **"FQ no Clásica"** para referirse a aquellos pacientes que presentan, al menos, una característica fenotípica clínica y dos mutaciones relacionadas con la FQ o una DPN alterada, pero en los que la concentración de Cl en sudor se sitúa entre 30 y 60 mmol/L. Estos suelen tener un páncreas suficiente y una afectación pulmonar más leve.

Finalmente, la generalización del estudio genético ha puesto de manifiesto la existencia de individuos con alguna de las manifestaciones clínicas compatibles con la enfermedad (bronquiectasias, aspergilosis broncopulmonar alérgica –ABPA–, ABCD, pancreatitis crónica, o colangitis esclerosante), con test de sudor negativo o dudoso, pero con una única mutación identificada; en estos casos, no es apropiado hablar de FQ, por lo que se ha propuesto utilizar el término de **enfermedad relacionada con anomalías de la proteína CFTR**. En la Tabla 2 se recogen algunos ejemplos de mutaciones genéticas y su relación con las consecuencias clínicas.<sup>10</sup>

Por la rareza de la mayoría de las mutaciones descritas, se seleccionan las más frecuentes en kits comerciales con un panel variable (30-50) en el que se incluyen las más frecuentemente identificadas en la población con FQ de la que es originario el paciente. Esto ha permitido, en líneas generales, identificar el 80% de los alelos FQ y, al menos una mutación, en el 95% de los pacientes. Debe tenerse en cuenta, no obstante, que la población española es una de las más heterogéneas en cuanto a la frecuencia de aparición de las distintas mutaciones; por tanto, la negatividad de estos kits, asociada a manifestaciones fenotípicas características, o a la positividad del test de sudor, requiere confirmación genética con una secuenciación completa de la región codificante y regiones intrónicas limítrofes del gen CFTR.

#### DETERMINACIÓN DE TRIPSINÓGENO INMUNOREACTIVO EN SANGRE SECA

Es una prueba validada para el cribado neonatal en la población general. La realización de dos determinaciones ha evidenciado alta sensibilidad con puntos de corte en el percentil 99,5. La edad del recién nacido en el momento de su determinación parece tener poco efecto directo en la efectividad del cribado (entre 1- 5 días de vida para la primera muestra, y entre 3- 4 semanas para la segunda). La concentración de TIR disminuye con la edad, con mayor intensidad en los falsos positivos que en los niños con FQ, por lo que la mayoría de los programas de cribado seleccionan un punto de corte inferior en la segunda muestra. Un valor de TIR aumentado al mes de vida tiene un alto valor predictivo positivo.<sup>3</sup>

En Andalucía, el Servicio Andaluz de Salud (SAS) ha designado dos laboratorios de referencia para el cribado neonatal sistemático de errores congénitos del metabolismo: Hospital Carlos Haya de Málaga y Hospital Virgen del Rocío de

Sevilla, incorporando la FQ al programa de diagnóstico precoz y seguimiento de metabolopatías congénitas en muestra única de sangre, realizando la determinación de TIR por inmunofluorescencia. El cribado se realiza en una única muestra de sangre de talón de todos los recién nacidos, entre el 3º y el 5º día. Si la primera muestra de TIR es superior al punto de corte en el percentil 99,5, debe repetirse a las 3-4 semanas, considerándose un cribado neonatal positivo si la segunda muestra es superior al punto de corte establecido. Los niños con dos TIR positivos deben remitirse a la Unidad de Referencia andaluza correspondiente (Nivel C). El algoritmo de cribado neonatal de FQ en Andalucía se recoge en la Figura 2. Se han desarrollado en Europa más de 25 programas de cribado neonatal siendo imposible, y desaconsejable, su homogeneidad dadas las notables variaciones según el área geográfica en cuanto a las distintas etnias, y también a causa de los diferentes recursos económicos y organización asistencial.



## SEGUIMIENTO DEL NIÑO CON CRIBADO NEONATAL POSITIVO

Además de los pacientes diagnosticados de FQ por cribado, el programa de seguimiento debe incluir el manejo de los individuos en los que los resultados de las pruebas complementarias tras el cribado, (test del sudor y estudio genético) permanecen dudosos.

Hay un amplio acuerdo en los beneficios del cribado en términos de disminución de la gravedad de la enfermedad, disminución de los gastos sanitarios y de los cuidados necesarios por paciente; no obstante, existen riesgos, ligados principalmente a la revelación del estado de portador y a la incertidumbre diagnóstica<sup>3, 11</sup>.

## PRIMERA CITA. NIÑOS REMITIDOS A LA UNIDAD DE REFERENCIA (NIVEL C) TRAS CRIBADO NEONATAL POSITIVO (TIR1 + TIR 2)

- Cuando un recién nacido evidencie positividad en dos muestras TIR según el algoritmo expuesto en la Figura 2, debe ser remitido a una de las dos Unidades de Referencia de Andalucía, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla u Hospital Carlos Haya, Málaga (consultar Cuadro 1).
- Para asegurar las ventajas del diagnóstico precoz y disminuir el estrés parental, la primera visita a la Unidad debería efectuarse lo antes posible tras la positividad del cribado, ya que se han evidenciado los beneficios de la confirmación diagnóstica antes de los 2 meses de edad.
- Para asegurar las ventajas del diagnóstico precoz, la visita debería realizarse en un espacio físico independiente, o con un horario claramente diferenciado, del resto de los pacientes asistidos de forma habitual en las consultas externas de los centros referenciados. Deben aplicarse medidas higiénico-sanitarias estrictas para evitar la adquisición de los microorganismos característicos de la enfermedad y la infección cruzada.
- Una vez en la Unidad de Referencia, debe proporcionarse información a los familiares responsables del paciente, por un profesional con experiencia en técnicas de comunicación y empatía, siendo importante enfatizar que un

resultado positivo en las pruebas del cribado no implica, de forma definitiva, estar afecto de la enfermedad y que es necesaria la realización de pruebas complementarias<sup>12</sup>. Informar a la familia sobre la indicación, forma de realizar las pruebas complementarias, y tiempo requerido.

- Se procederá a la evaluación clínica del lactante y a la realización de un test del sudor según técnica estandarizada definida previamente.
- Actuaciones según resultados del test del sudor.
  - **Si test de sudor positivo:** la constatación, en dos muestras de sudor, realizadas en días diferentes, de una concentración de Cl  $> 60$  mmol/L, confirma el diagnóstico de FQ. Debe solicitarse estudio genético mediante un test con el número de mutaciones suficientes que asegure la detección de, al menos, el 80-85% de las mutaciones más frecuentes del área. En caso de detectar sólo una mutación CFTR se precisará, posteriormente, una secuenciación completa del gen para identificar la segunda mutación.
  - **Si test de sudor dudoso:** programar segunda visita lo antes posible para repetición del mismo; si es nuevamente dudoso, solicitar estudio genético mediante un test con el número de mutaciones suficientes que asegure la detección, al menos, del 85% de las mutaciones del área.
    - Si se detectan dos mutaciones CFTR asociadas FQ: diagnóstico de FQ.
    - Si se detecta una mutación CFTR y una segunda mutación con potencial patogénico desconocido o incierto: aunque estos lactantes están, habitualmente, sanos al diagnóstico, y no cumplen los criterios diagnósticos estándar para FQ, son susceptibles de presentar una enfermedad relacionada con CFTR o FQ no clásica, de consecuencias clínicas a largo plazo impredecibles y con consejo genético incierto. Estos lactantes, una vez completado el estudio inicial, deben seguirse en las unidades de FQ de nivel B definidas previamente, para una detección temprana y tratamiento de los posibles problemas clínicos que pudieran presentarse y, anualmente, en la Unidad de Referencia.

- Si se detecta sólo una mutación FQ: podría tratarse tanto de un portador heterocigoto como de una enfermedad relacionada con CFTR. Realizar secuenciación completa del gen. Informar, completar estudio inicial y realizar control clínico anual en la Unidad de Referencia.
- Si no se detecta ninguna mutación: estudio genético ampliado con secuenciación completa del gen.
- **Si test de sudor negativo:** cribado neonatal considerado como falso positivo. Alta de la Unidad de Referencia. En caso de la presencia de manifestaciones clínicas compatibles de aparición posterior (Tabla 3), debería realizarse estudio genético ya que un test de sudor negativo puede asociarse a FQ, aunque de manera excepcional.
- En caso de diagnóstico de FQ, programar visitas de seguimiento en la Unidad de Referencia hasta completar el conocimiento de la situación clínica y la totalidad de las medidas asistenciales requeridas. Una vez completadas, se emitirá informe completo y se remitirá a las unidades secundarias (Nivel B) para el seguimiento habitual.
- A todos los niños con cribado neonatal positivo se les proporcionará un documento clínico con los resultados de los estudios diagnósticos efectuados y las actuaciones a seguir.

PRIMERA CITA. NIÑOS REMITIDOS A LA UNIDAD DE REFERENCIA (NIVEL C) TRAS CRIBADO NEONATAL POSITIVO (TIR 1 + TIR 2, POSITIVOS) Y DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE FQ

### **Generalidades**

- Visita realizada en espacio físico independiente, o con un horario claramente diferenciado, del resto de los pacientes asistidos de forma habitual con aplicación de medidas higiénico-sanitarias estrictas.
- Presentación del equipo de la Unidad de Referencia.

- Información sobre la amplia variabilidad clínica de la enfermedad, siendo aconsejable que la atención sea individualizada y progresiva, en función del grado de afectación del niño. Información de la existencia de mutaciones asociadas a fenotipos leves, o presentes, incluso, en población normal.
- Información sobre los cambios epidemiológicos observados en los últimos años con un notable incremento en la supervivencia y calidad de vida.
- Información sobre la necesidad de seguimiento multidisciplinar programado, a largo plazo, en centros de referencia de FQ.
- Información sobre asociaciones de pacientes, sociedades científicas y páginas web acreditadas de información.
- Información sobre la posibilidad de practicar estudio genético y test del sudor a todos los hermanos del afectado así como estudio genético para la detección de portadores a familiares directos.
- Consejo genético y riesgos de recurrencia en gestaciones sucesivas.
- Programación de visitas de seguimiento en la Unidad de Referencia hasta completar el conocimiento de la situación clínica y la totalidad de las medidas asistenciales requeridas. Una vez completadas, se emitirá informe completo y se remitirán a las unidades secundarias (Nivel B) para el seguimiento habitual, revisándose anualmente en los centros de referencia.

### ***Evaluación clínica***

Aunque los lactantes con diagnóstico de FQ por cribado neonatal pueden encontrarse asintomáticos o tener síntomas leves en los primeros meses de vida, resulta esencial una evaluación clínica pormenorizada de las manifestaciones asociadas a la enfermedad (Tabla 3):

- Exploración física general, nutricional, respiratoria, digestiva, y genitourinaria.
- Pulsioximetría.
- Cultivo de frotis faríngeo provocando tos efectiva o aspirado nasofaríngeo.

- Muestra fecal 24-72h: (FENIR: espectrometría por infrarrojos cercano, método de mayor facilidad de ejecución que el tradicional de Van de Kamer que permite la detección de grasa, nitrógeno, agua, almidón y azúcar). Elastasa fecal para la determinación de IPE.
- Analítica: hemograma, coagulación, iones (Na, Cl, K, Mg, P, Ca, Zinc), perfil hepático (GOT, GPT, GGT, FA, bilirrubina total y directa), PCR, proteínas totales, proteinograma, albúmina, prealbúmina, glucemia, niveles de vitaminas liposolubles (A, D, E). Perfil renal (urea, creatinina). Básico y sedimento de orina.
- Rx Tórax.
- Ecografía abdominal.

### **Medidas asistenciales profiláctico-terapéuticas**

Las medidas asistenciales profiláctico-terapéuticas deben basarse en la evidencia científica disponible en cada momento y seguir las recomendaciones de las guías y consensos publicados. Aunque la falta de evidencia dificulta la implementación homogénea en algunos de los aspectos que se detallan a continuación, se aconsejan las siguientes actuaciones <sup>13-15</sup>.

- Fuerte implementación de medidas dirigidas a evitar la infección cruzada (ver más adelante) y el acceso a la adquisición de las bacterias que juegan un papel patógeno reconocido en la enfermedad, especialmente: *Staphylococcus aureus* meticilin sensible y resistente, *Pseudomonas aeruginosa* mucoide y no mucoide y *Burkholderia cepacia*.
- Optimización del calendario vacunal: inmunización frente al *Virus respiratorio sincitial* en niños menores de 1 año de edad al inicio de la estación. Administración de vacunas no incluidas en el calendario oficial andaluz (*Rotavirus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Virus varicela zoster*).
- Profilaxis frente al *Staphylococcus aureus*: todavía se desconoce si debe recomendarse profilaxis durante los primeros años de vida; se ha demostrado la disminución de la prevalencia de recaídas infecciosas en lactantes tratados oralmente con flucloxacilina u otros antibióticos, desde el diagnóstico hasta los 2-4 años de edad; sin embargo, existe controversia respecto al resultado del tratamiento indiscriminado y prolongado con estos

antibióticos, ya que podría favorecer la aparición de *Pseudomonas aeruginosa* y acelerar el progreso de la enfermedad. No hay consenso actualmente para su realización. A valorar según la evidencia científica disponible en cada momento.

- Fisioterapia respiratoria: se incentiva su aprendizaje y realización desde estadios precoces, aunque se desconoce si tendrá efecto en el enlentecimiento del progreso de la enfermedad.
- Inicio precoz de suero hipertónico/DNasa inhalada en niños asintomáticos: recomendado aunque se desconoce aún, si tendrá efecto en el enlentecimiento de la progresión.
- Suplementación enzimática y vitamínica. No hay dosificación validada para vitamina K.
- Educación parental: debe conseguirse una adecuada educación nutricional, entrenamiento en el manejo de suplementos enzimáticos, en caso necesario, y utilización correcta de las técnicas disponibles para la administración de fármacos inhalados.
- Documentación clínica: informes dirigidos a la farmacia hospitalaria para el suministro de medicación y suplementos dietéticos. Documentación necesaria para el suministro y renovación de nebulizadores y/o fórmulas lácteas especiales. Informes para el pediatra de atención primaria. Informes de solicitud de minusvalía.
- Acceso, si se precisa por parte de los padres, al trabajador social o al psicólogo.

REVISIONES SUCESIVAS PROGRAMADAS, ANUALES Y EN EXACERBACIONES EN NIÑOS DIAGNOSTICADOS DE FQ POR CRIBADO NEONATAL

Similar en todos los aspectos a los pacientes pediátricos con FQ diagnosticados por la clínica, tal y como queda recogido, a continuación, en este documento.

## PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO EN EL PACIENTE CON FIBROSIS QUÍSTICA

### MEDIDAS ASISTENCIALES EN PRIMERA CITA Y REVISIONES ANUALES

**Anamnesis** detallada de antecedentes personales y familiares.

#### **Exploración física**

- **Antropometría:** peso, talla, IMC, longitud - en niños menores de 1 año-, relación peso/longitud, perímetro cefálico, perímetro braquial, pliegues cutáneos. Presión arterial. Índices nutricionales: IMC e índice de desnutrición de masa magra en adultos. Dinamometría de mano en adultos. La comparación entre el consenso americano y europeo se recoge en la tabla 4 <sup>15-19</sup>.
- **Exploración completa** por órganos y aparatos.

#### **Exámenes complementarios** <sup>6,15</sup>

- **General**

Hemograma, Coagulación, Proteína C Reactiva, Iones (Na, Cl, K, Mg, P, Ca, Zinc). Perfil hepático (GOT, GPT, GGT, FA, Bilirrubina), Perfil lipídico (Colesterol, HDL-Colesterol, Triglicéridos), Perfil renal (urea, creatinina), Básico y sedimento de orina. Fe, Ferritina, Glucosa, Proteinograma, Albúmina, Prealbúmina, Niveles de Vitaminas A, D y E en sangre. Somatomedina C, Hba1b y Péptido C en adultos, y en niños en caso de desarrollo de diabetes.

- **Respiratorio**

**SaO<sub>2</sub> (Pulsioximetría).** Debe realizarse rutinariamente, procediéndose a la realización de una gasometría arterial cuando la SaO<sub>2</sub> sea anormalmente baja (inferior al 90%). Si se sospechan desaturaciones nocturnas, debe realizarse oximetría durante el sueño.

**Cultivo de secreciones respiratorias.** En cada visita se tomará muestra de esputo para un estudio microbiológico que incluya siembra en medios generales y selectivos para patógenos habituales en FQ. En niños y adultos con escasa expectoración, puede ser útil el esputo inducido, mientras que en niños menores de 2 años de edad, suele recurrirse al frotis faríngeo con tos

inducida o aspirado nasofaríngeo. El lavado broncoalveolar obtenido por broncoscopia flexible se reserva para situaciones especiales. El aislamiento de micobacterias se está incrementando, por lo que es recomendable su investigación anual de forma sistemática y siempre que haya un deterioro clínico no justificado. Se aconseja tratar de forma individualizada las muestras de estos pacientes en el laboratorio para poder identificar microorganismos no habituales.

### ***Función pulmonar***

Espirometría. Se realizará espirometría basal con test broncodilatador, en todos los adultos y en todos los niños con edad adecuada de colaboración (por lo general mayores de 5 años de edad). La espirometría debe realizarse idealmente en cada visita y en todas las exacerbaciones.

Test de marcha de 6 minutos. Método más extendido y habitual para la evaluación de la capacidad de ejercicio, realizado según los estándares internacionales en pacientes ambulatorios y colaboradores<sup>20</sup>. Debe realizarse un test de prueba previo para evitar el efecto entrenamiento. Debe realizarse al menos anualmente en los pacientes con afectación pulmonar moderada-grave.

Evaluación de la hiperreactividad bronquial. Esta condición se encuentra presente en el 30-60% de los enfermos con FQ. Puede ser valorada mediante el test de respuesta a los broncodilatadores. Se realizará periódicamente según el estado clínico del paciente.

Pruebas de función pulmonar en lactantes y niños no colaboradores. Debido a las dificultades técnicas y a lo costoso de los equipos, forman parte del campo de la investigación más que de la práctica habitual. No obstante, el diagnóstico precoz por cribado neonatal puede suponer una ventana de oportunidad para prevenir el daño pulmonar progresivo de la enfermedad, haciendo aconsejable que las unidades de nivel C, realizaran entrenamiento progresivo e incorporación de alguna de las técnicas disponibles (maniobras espiratorias forzadas, pletismografía etc.).

**Rx Tórax.** Aunque en los niños más pequeños, o en las formas más leves de la enfermedad, la Rx de tórax puede ser normal, se aconseja realizarla al diagnóstico. Posteriormente, y de forma progresiva, pueden ir apareciendo signos de atrapamiento aéreo, imágenes de consolidación (neumonía y/o atelectasia), bronquiectasias, lesiones quísticas y finalmente imágenes de fibrosis pulmonar. Es aconsejable utilizar un sistema de puntuación para evaluar las imágenes radiológicas, siendo los más utilizados los de Crispin-Norman y Brasfield. Se realizará anualmente o cada 18 meses, en caso de estabilidad clínica. No se precisa si se realiza TCAR tórax en dicha revisión.

**TCAR Tórax.** Es más sensible y específico que la Rx de tórax. Se ha documentado, además, que las alteraciones más precoces que ponen de manifiesto el inicio y la progresión de la enfermedad pulmonar se evidencian con TCAR de tórax, incluso en lactantes, y con mayor sensibilidad que las pruebas de función pulmonar. El sistema de puntuación más empleado para su evaluación es el de Bhalla, que parece ser el de mejor correlación con la función pulmonar. Debe realizarse en el momento del diagnóstico clínico. Aunque no hay acuerdo unánime acerca de cuándo debe practicarse en el seguimiento del paciente FQ, se aconseja cada 1-3 años en función de la afectación clínica, en el caso de deterioro respiratorio progresivo, ante la necesidad de una decisión terapéutica o en presencia de complicaciones. Se utilizarán de forma preferente protocolos de baja radiación.

**Rx Senos y/o TCAR senos paranasales.** Si existe sospecha de enfermedad nasosinusal

**Mantoux 2 UT.** Se realizará en adultos y en niños a partir del año de edad, mientras persista negativo.

○ **Digestivo/Endocrino/Nutrición**

**Encuesta alimentaria de 4-7 días.** Puede complementarse o sustituirse, ocasionalmente, por encuesta de frecuencias semicuantitativa. Periodicidad anual o según necesidad clínica.

**Evaluación de la función pancreática**

Heces de 24-72 horas: FENIR. Esteatorrea: Grasa fecal > 5 g % y Coeficiente de absorción < 90%.

Determinación cuantitativa de Elastasa (E-1). Se considera insuficiencia pancreática exocrina (IPE) si  $< 200 \mu\text{g/g}$  e IPE grave  $<15 \mu\text{g/g}$ . En pacientes pediátricos: IPE si  $<100 \mu\text{g/g}$  e IPE grave  $<50 \mu\text{g/g}$ .

Quimiotripsina fecal. Puede servir para monitorización del grado de cumplimiento de los enzimas pancreáticos. Periodicidad anual o según necesidades clínicas.

**Sobrecarga oral de glucosa:** 75 g de glucosa en adultos y 1,75 g/kg de peso en pacientes pediátricos, para despistaje de tolerancia anormal a hidratos de carbono o diabetes establecida. Periodicidad anual o según necesidades clínicas.

**Despistaje de complicaciones en diabetes relacionada con FQ.** Tras 5 años del diagnóstico de diabetes: exploración de pies con monofilamento, fondo de ojo, microalbuminuria.

**Edad ósea.** En pacientes pediátricos si existe retraso del crecimiento.

**Análisis de la composición corporal.** Estimación de la masa magra y grasa, y cálculo de índice de desnutrición de masa magra; el método a utilizar dependerá de la disponibilidad y experiencia, preferentemente mediante DEXA (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry) en adultos y niños mayores de 8-10 años de edad. De manera alternativa puede emplearse plicometría o impedanciometría. Periodicidad anual o según necesidades clínicas.

**Ecografía abdominal.** Detección y seguimiento de enfermedad hepatobiliar asociada, litiasis biliar, afectación pancreática y colonopatía fibrosante, entre otras. Periodicidad anual o según necesidades clínicas.

**Densitometría ósea.** Se recomienda su realización a todos los adultos. En pediatría se recomienda en niños mayores de 8 años de edad con factores de riesgo para mala salud ósea (peso ideal menor al 90%, FEV1  $< 50\%$  del predicho, tratamiento con corticoides orales  $> 5 \text{ mg/día}$  por más de 90 días al año, pubertad retrasada o historia de fracturas). Debe emplearse el Z-score en menores de 18 años y el T-score en mayores de 18 años. Debe realizarse en columna lumbar y cadera.

Si es normal ( $>0$  o  $-1$  SDS), no debe repetirse hasta pasados 5 años, salvo variaciones en los factores de riesgo. Entre  $-1$  y  $-2$  SDS (osteopenia) debe repetirse cada 2 años para monitorizar progresión. Si es menor de  $-2$  SDS repetir anualmente.<sup>21</sup>

- **Medicina Preventiva**

**Serología vacunal.** Al diagnóstico se realizará serología completa en niños para las vacunas incluidas en el calendario vacunal oficial de Andalucía. Medición de marcadores de hepatitis (A, B y C) en niños y adultos, al menos una vez al año, mientras permanezcan negativos.

- **Alergología**

**Inmunoglobulinas + IgE.** Periodicidad anual o según necesidades clínicas.

**Test cutáneos a aeroalérgenos,** incluyendo *Aspergillus* – en niños mayores de 3 años de edad y adultos, mientras persista negativo -

**Despistaje de ABPA.** Si test cutáneo positivo e IgE elevada. Periodicidad anual o según requerimientos clínicos.

- **Genética**

En aquellos pacientes en los que no se hayan identificado dos mutaciones de FQ, tras el estudio genético inicial (test con un número de mutaciones suficientes que asegure la detección de, al menos, el 80-85% de las mutaciones más frecuentes del área) debe procederse a una secuenciación completa tanto de la región codificante como de las regiones intrónicas limítrofes del gen CFTR. Debe realizarse, además, el estudio genético extensivo a los familiares directos.

- **Espermiograma y ecografía testicular** en varones adultos y en adolescentes a partir del estadio IV de Tanner, para valorar infertilidad por ABCD.

## Medidas asistenciales generales

### ○ **Prevención de la infección cruzada** <sup>13, 14</sup>

Implementación de medidas dirigidas a evitar la adquisición y la transmisión de microorganismos a otros sujetos con FQ (infección cruzada) en lugares de riesgo (visitas/ingreso en el hospital, asociaciones FQ, o actividades infantiles comunes).

Medidas estándar. Higiene de manos, desinfección y precauciones de barrera: batas, guantes y/o mascarillas, según la interacción con el paciente. Dado que las secreciones de todos los pacientes con FQ pueden ser fuente de patógenos potencialmente transmisibles, incluso si no se han cultivado previamente, en general se recomienda limitar el contacto entre ellos (los pacientes deben mantenerse a una distancia de, al menos, 1 metro y ser educados para contener sus secreciones).

Segregación de pacientes. Se recomienda organizar el total de la asistencia de forma que se evite el contacto estrecho y se reduzca el tiempo de espera para sus consultas. Los pacientes colonizados o infectados por *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente y *Staphylococcus aureus* meticilina resistente deben separarse, tanto dentro como fuera del hospital, habiéndose comunicado las ventajas de la citación estratificada en consultas y/o en días diferentes.

### ○ **Test psicométricos**

Test validados de calidad de vida y depresión/ansiedad<sup>22</sup>, preferiblemente realizados por un psicólogo integrado en el equipo multidisciplinario o dependiente de las unidades de salud mental.

### ○ **Interconsultas a otros servicios**

Remisión para valoración por unidad de salud mental. Adultos, padres de niños y niños con FQ a partir de los 10 años de edad y/o en niños menores de esta edad en los que se detecten anomalías en la relación o integración escolar y/o trastornos del comportamiento.

Remisión a la consulta de Fisioterapia respiratoria. Inicio y entrenamiento de las técnicas apropiadas a la edad y a la situación clínica del paciente.

Remisión a los trabajadores sociales de atención primaria. Directamente, o a través de su médico de atención primaria, los pacientes afectados de FQ serán derivados a los trabajadores sociales de su zona para atender y evaluar sus características y necesidades sociales.

○ **Profilaxis de enfermedades infecciosas**

- *Recomendaciones* individualizadas según el caso sobre asistencia a guardería, actividad escolar y laboral.
- *Calendario vacunal oficial de Andalucía actualizado.*
- *Vacunación antigripal anual.*
- Consultar con el Servicio de Medicina Preventiva del hospital la posibilidad de elaborar calendarios vacunales específicos según riesgo del paciente.
- *Otras vacunas.* Considerar la administración de las nuevas vacunas no incluidas en el calendario vacunal andaluz (*Streptococcus pneumoniae*, *Rotavirus*, *Virus varicela zoster*)
- *Profilaxis frente al Virus respiratorio sincitial (VRS):* en niños menores de 1 año de edad al inicio de la estación otoñal (administración intramuscular mensual de anticuerpos monoclonales con un máximo de 5 dosis).

○ **Consejo genético**

Información sobre el riesgo de recurrencia de la FQ en futuros embarazos a padres y familiares de niños afectados. Información de los riesgos de la gestación, analizados individualizadamente en función de la situación clínica, en adolescentes y mujeres adultas afectas de FQ, ver Figura 3.

○ **Documentación clínica e informes**

Se proporcionarán:

- *Informe clínico general anual* con una adecuada codificación clínica.
- *Informes médicos* actualizados en cada visita.
- *Informes* para recogida de medicación en el servicio de farmacia del hospital de origen.

- *Informes de primera solicitud y/o renovación* del material/aparataje prescrito: Nebulizadores, Oxigenoterapia, Fisioterapia, soporte nutricional y otros.
- Informes demandados por los pacientes o padres de niños afectados (Asistencia escolar o laboral, participación en determinadas actividades, deportes, viajes en avión y otros).
- Informes de derivación a centros para terapias específicas no disponibles en las unidades de nivel A (trasplante pulmonar pediátrico y adulto).

### Transferencia a la consulta de adultos

**La adecuada transición de los adultos jóvenes con Fibrosis Quística desde la consulta pediátrica de la Unidad de Referencia a la consulta de adultos de la misma Unidad, debe realizarse con la normalidad de la continuidad asistencial. Su consideración en la gestión del paciente es actualmente una prioridad, puesto que en 2010 más de la mitad de las personas con FQ son mayores de 18 años.**

**La transición de la consulta pediátrica a la consulta de adultos se iniciará a los 15 años y no se demorará más allá de los 18 años. Se realizará siempre que el paciente con FQ esté en una situación clínica estable y será planificada y coordinada entre el equipo médico, el paciente y su familia.**

### Medidas asistenciales respiratorias específicas

El objetivo del tratamiento, será intentar frenar o enlentecer el deterioro progresivo de la función respiratoria, controlar la clínica y facilitar el drenaje de las secreciones. El trasplante pulmonar será la alternativa terapéutica en los pacientes con enfermedad respiratoria terminal. En general, el tratamiento se adaptará a las recomendaciones de las guías y consensos publicados y a la evidencia científica disponible en cada momento.

#### ○ **Profilaxis y tratamiento de la colonización/infección bronquial**

Los antibióticos son la base del tratamiento tanto de la infección aguda como de la infección bronquial crónica. Habitualmente se emplean dosis elevadas para

lograr concentraciones eficaces en las secreciones bronquiales, ya que los pacientes presentan un mayor volumen de distribución y un aclaramiento renal aumentado para muchos de los utilizados. Las bacterias causantes con mayor frecuencia de la infección de las vías respiratorias son *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*. La detección precoz de *Pseudomonas* es muy importante para intentar su erradicación/aclaramiento, ya que una vez cronificada la infección, es muy difícil de eliminar. Con la evolución de la enfermedad aparecen las resistencias bacterianas a los antibióticos y otros agentes multiresistentes como *Stenotrophomonas maltophilia* o *Burkholderia cepacia*.

Deben realizarse recomendaciones sobre utilización de antibioterapia inhalada<sup>23</sup>, oral, o IV, en función del estado de colonización/infección bacteriana de las vías aéreas y su repercusión clínica-funcional. La elección del antibiótico y su pauta de administración debe individualizarse teniendo en cuenta que la sensibilidad in vitro no se corresponde exactamente con la respuesta clínica. Hay consenso generalizado en la necesidad de antibioterapia prolongada ante la primocolonización por *Pseudomonas aeruginosa* hasta su aclaramiento aunque se han propuesto regímenes variables.

#### ○ **Fisioterapia respiratoria y ejercicio**

Los pacientes deben entrar en programas de rehabilitación respiratoria con el objetivo de facilitar la eliminación de secreciones y mejorar la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida. Tanto en el nivel ambulatorio como en el hospitalario hay que aplicar medidas efectivas para evitar las infecciones cruzadas, además de mantener una oxigenación adecuada en pacientes con enfermedad moderada-grave. Las medidas rehabilitadoras se aplicarán de una a tres veces al día según la situación clínica, y durante las exacerbaciones. En ningún caso la fisioterapia o las ayudas mecánicas deben ser incómodas, incrementar la disnea o provocar fatiga muscular. Serán de elección las técnicas autoadministradas. Debe evaluarse tanto el aprendizaje de las técnicas recomendadas, como su grado de cumplimiento.

#### ○ **Otros tratamientos**

Indicación individualizada, según respuesta clínica y tolerancia, de antiinflamatorios (ibuprofeno), azitromicina, mucolíticos (suero hipertónico,

combinación de hipertónico/hialurónico, DNasa, cisteína), broncodilatadores y esteroides inhalados (sólo están indicados cuando existe hiperreactividad comprobada con síntomas persistentes), oxigenoterapia, ventilación no invasiva y otros.

- **Trasplante pulmonar**

Los pacientes con enfermedad pulmonar avanzada pueden requerir trasplante pulmonar, debiendo ser remitidos para su valoración a la Unidad de Referencia andaluza (Hospital Reina Sofía, Córdoba) cuando cumplan los criterios establecidos por las guías y consensos.

- **Materiales, Aparataje y Técnicas**

*Comprobación y reeducación* en técnicas y dispositivos específicos para el uso de fármacos inhalados, oxigenoterapia y pulsioximetría, o medicación intravenosa (bombas de infusión intravenosa domiciliaria, reservorios venosos centrales), etc.

*Suministro, renovación* del material, o sustitución del mismo, en función de los avances tecnológicos, adecuados a la edad del paciente.

## **Medidas asistenciales digestivas/endocrino/nutrición específicas**

En general el tratamiento se adaptará a las recomendaciones de las guías y consensos publicados y a la evidencia científica disponible en cada momento.

- **Recomendaciones dietéticas**

Los trastornos pulmonares y digestivos provocan un aumento de los requerimientos energéticos y nutricionales, por lo que la ingesta habitual debe aportar entre el 120 % y 150 % de las calorías recomendadas para las personas sanas de la misma edad, sexo y composición corporal. La distribución de los diferentes principios inmediatos en la dieta respecto al valor calórico total debe ser: proteínas 15%-20%, hidratos de carbono 40%-50%, lípidos 35%-40%. Debe recomendarse un patrón de dieta mediterránea y la ingesta de pescado como fuente de omega 3, el consumo de aceite de oliva (crudo y/o cocinado) y de frutos secos (excepto en niños menores de 3 años por riesgo de aspiración de los mismos).

- **Suplementación enzimática en caso de IPE**

La dosis será individualizada, con el uso de enzimas con microesferas de cubierta entérica. Deben administrarse al inicio de cada comida, dosificarse según respuesta clínica y no sobrepasar las 2.500 UI/kg y toma o 10.000 UI/kg y día. Deben monitorizarse sus resultados con la clínica y la cuantificación de la esteatorrea.

- **Suplementación vitamínica**

Deben administrarse vitaminas liposolubles A y D en todos los pacientes con IPE. Debe administrarse vitamina K en caso de IPE no bien controlada, hepatopatía grave, antibioterapia prolongada o resección colónica. Los pacientes con resección ileal deben suplementarse con complejo vitamínico B12. La vitamina E debe administrarse en todos los pacientes.

- **Minerales y oligoelementos.**

Según necesidades.

- **Ácido ursodeoxicólico.**

En caso de hepatopatía.

- **Suplementación nutricional**

Aumento de la ingesta total de energía, de macro y micronutrientes evitando que se instaure o agrave una situación de malnutrición. Si los pacientes no consiguen alcanzar o mantener los objetivos nutricionales previstos con las modificaciones de la dieta, se pueden adicionar suplementos nutricionales artificiales vía oral. La nutrición enteral por sonda de gastrostomía debe reservarse para casos individuales cuando los métodos orales han fallado y se objetiva una desviación importante del peso o una detención grave del crecimiento.

- **Monitorización nutricional**

De forma continuada, en cada visita, debe continuarse la educación nutricional, comprobarse si se cumplen las recomendaciones dietéticas prescritas, si hay cambios recientes en el apetito o hay problemas digestivos.

## MEDIDAS ASISTENCIALES EN CITAS PROGRAMADAS SUCESIVAS

- **Periodicidad:** Una vez establecida la situación clínica del paciente, programar visitas, por lo general trimestrales, bimensuales o mensuales, según requerimientos clínicos.
- **Anamnesis detallada, Antropometría y Exploración física completa**

**Exámenes complementarios en todas las visitas**

SaO<sub>2</sub> (Pulsioximetría).

Cultivo y antibiograma de secreciones respiratorias según pauta recomendada anteriormente.

Espirometría basal en adultos y pacientes pediátricos con capacidad de colaboración.

Otros: según requerimientos clínicos.

- **Evaluación** actualizada de los exámenes complementarios recibidos y establecimiento del grado de afectación de la enfermedad.
- **Comprobación** del correcto cumplimiento de las medidas profilácticas y terapéuticas recomendadas y establecimiento de nuevas medidas en función de las necesidades clínicas.
- **Informe** clínico actualizado para el paciente y la unidad asistencial.

## MEDIDAS ASISTENCIALES EN CASO DE PATOLOGÍA URGENTE

La asistencia urgente se prestará, dependiendo de la gravedad, en su centro de salud o en el centro hospitalario local.

En los informes clínicos emitidos por las Unidades de FQ deben especificarse las características de cada paciente, su situación clínica y su tratamiento.

En general se aplicarán las medidas habituales de control y tratamiento dependiendo de la patología aguda que presenten y se seguirán las recomendaciones que se detallan a continuación.

## MEDIDAS ASISTENCIALES EN CASO DE EXACERBACIÓN RESPIRATORIA

Se define la exacerbación por la combinación de *síntomas y signos clínicos* recogidos en la Tabla 5

**-Anamnesis detallada y Exploración física****-Pruebas complementarias**

SaO<sub>2</sub> (Pulsioximetría) o Gasometría arterial si afectación respiratoria grave o SaO<sub>2</sub> < 90%

Cultivo y Antibiógrama de secreciones respiratorias.

Función pulmonar: Espirometría con test broncodilatador si existe posibilidad de colaboración.

Rx tórax, opcional en función de la clínica.

Analítica: Hemograma, VSG, PCR, Coagulación, Bioquímica – Glucosa, Urea, Creatinina, Cl, Na, K, GOT, GPT, FA; GGT, Bilirrubina-; Equilibrio ácido base.

Estudio básico y sedimento de orina.

**-Valorar posibles complicaciones:** neumotórax, neumonía, hemoptisis, ABPA, insuficiencia respiratoria, infección por micobacterias, etc.

**-Medidas terapéuticas adicionales**

En general el tratamiento se adaptará a las recomendaciones de las guías y consensos publicados y a la evidencia científica disponible en cada momento.

**Optimización del tratamiento habitual** en función del grado de afectación clínica y los problemas asociados. Valorar pauta adicional de antibioterapia oral o intravenosa en régimen hospitalario o domiciliario (siempre que se disponga de personal responsable del entrenamiento y supervisión del tratamiento, y la posibilidad de administración del material requerido).

La elección del antibiótico depende de la presencia o no de una colonización o infección bronquial crónica conocida. En el primer caso hay que adecuar el antibiótico a los microorganismos previamente aislados; en el segundo, debe iniciarse tratamiento con un antibiótico empírico. El antibiótico debe modificarse dependiendo del microorganismo aislado en el cultivo de esputo durante la agudización y su antibiograma aunque, en ocasiones, la sensibilidad in vitro no se corresponde con la respuesta clínica. Hay que usar antibióticos con alto grado de penetración en las secreciones respiratorias, a dosis elevadas, y administrarlos hasta que el esputo deje de ser purulento, habitualmente en ciclos de 14-21 días de duración.

**Exacerbación leve/moderada:** debe utilizarse la vía oral siempre que sea posible. El tratamiento más eficaz para las exacerbaciones por *Pseudomonas aeruginosa* es ciprofloxacino, de elevada biodisponibilidad oral y actividad contra la mayoría de los agentes presentes en el tracto respiratorio de estos pacientes. Su utilización prolongada (más de tres semanas) o repetida, facilita el desarrollo de resistencias las cuales suelen revertir a las semanas o meses de la suspensión del tratamiento. Otros fármacos que pueden ser utilizados por vía oral frente a esta bacteria son el cotrimoxazol y la fosfomicina.

**Exacerbación grave:** en general requiere tratamiento intravenoso con uno o más fármacos según la sensibilidad del microorganismo, a dosis elevadas, durante 14-21 días, para intentar conseguir la máxima eficacia con la mínima inducción de resistencias. El régimen antibiótico habitual consiste en la asociación de aminoglucósidos y cefalosporinas activas frente a *Pseudomonas*. La ceftazidima suele ser de primera elección por la sinergia

que presenta con los aminoglucósidos. Deben valorarse, además, los requerimientos de O<sub>2</sub> suplementario en régimen hospitalario o domiciliario, o ventilación no invasiva en caso de insuficiencia respiratoria.

MEDIDAS ASISTENCIALES EN CASO DE AFECTACIÓN DIGESTIVA, ENDOCRINA O METABÓLICA AGUDA

**-Anamnesis detallada y Exploración física**

**-Exámenes complementarios**

**General:** Hemograma, VSG, PCR, Coagulación, Bioquímica – Glucosa, Urea, Creatinina, Cl, Na, K, GOT, GPT, FA; GGT, Bilirrubina, -; Equilibrio ácido base.

Estudio básico y sedimento de orina. HbA1c si se conoce alteración del metabolismo hidrogenocarbonato.

**Ecografía abdominal:** indicada para la valoración de posibles complicaciones (síndrome de obstrucción intestinal distal, litiasis biliar, pancreatitis, hipertensión portal, varices esofágicas, etc.).

**-Medidas terapéuticas adicionales**

Optimización del tratamiento habitual en función del grado de afectación clínica, los problemas asociados y las complicaciones específicas. Tratamiento de posibles trastornos metabólicos (deshidratación hipotónica, descompensación diabética, etc.).



## ITINERARIO CLÍNICO\*

| Actividades                    | 1ª Consulta                                                                               | Revisión Programada                                                                                     | Revisión Anual                                                                                          |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Presentación</b>            | Presentación de los miembros del equipo                                                   |                                                                                                         |                                                                                                         |
| <b>Información</b>             | Información sobre la enfermedad                                                           | Información al paciente. Aclarar dudas                                                                  | Información al paciente. Aclarar dudas                                                                  |
|                                | Informes Clínicos                                                                         | Informes Clínicos                                                                                       | Informes Clínicos                                                                                       |
| <b>Evaluación clínica</b>      | Anamnesis y exploración física                                                            | Anamnesis y exploración física                                                                          | Anamnesis y exploración física                                                                          |
|                                | Determinación de peso, talla, IMC                                                         | Determinación de peso, talla, IMC                                                                       | Determinación de peso, talla, IMC                                                                       |
|                                |                                                                                           |                                                                                                         | Curvas de crecimiento                                                                                   |
|                                |                                                                                           |                                                                                                         | Encuesta dietética                                                                                      |
| <b>Pruebas complementarias</b> | Pruebas diagnósticas. Test del sudor. Genética                                            |                                                                                                         |                                                                                                         |
|                                | Pruebas función pulmonar                                                                  | Pruebas función pulmonar                                                                                | Pruebas función pulmonar                                                                                |
|                                | Pulxioximetría                                                                            | Pulxioximetría                                                                                          | Pulxioximetría                                                                                          |
|                                | Microbiología: cultivo esputo, frotis faríngeo                                            | Microbiología: cultivo esputo, frotis faríngeo                                                          | Microbiología: cultivo esputo o frotis faríngeo                                                         |
|                                | Rx tórax/TACAR                                                                            |                                                                                                         | Radiología de tórax/ TACAR                                                                              |
|                                | Evaluación ORL                                                                            |                                                                                                         | Evaluación ORL                                                                                          |
|                                | Ecografía abdominal                                                                       |                                                                                                         | Ecografía abdominal                                                                                     |
|                                | Determinar la insuficiencia pancreática:                                                  |                                                                                                         | Determinar la insuficiencia pancreática:                                                                |
|                                | Elastasa pancreática fecal y determinación de grasa fecal                                 |                                                                                                         | Elastasa pancreática fecal y determinación de grasa fecal                                               |
|                                | Prueba de tolerancia a la glucosa                                                         |                                                                                                         | Prueba de tolerancia a la glucosa                                                                       |
|                                | Hemograma, marcadores de inflamación, PCR, electrolitos séricos, función renal y hepática |                                                                                                         | Hemograma, marcadores de inflamación, PCR, electrolitos séricos, función renal y hepática               |
|                                | Inmunoglobulinas séricas (Ig E, precipitinas)                                             |                                                                                                         | Inmunoglobulinas séricas (Ig E, precipitinas)                                                           |
|                                | Estudio de coagulación                                                                    |                                                                                                         | Estudio de coagulación                                                                                  |
|                                |                                                                                           |                                                                                                         | Densitometría                                                                                           |
| <b>Tratamiento</b>             | Antibioterapia, mucolíticos, broncodilatadores y otros                                    | Revisión del tratamiento                                                                                | Revisión del tratamiento                                                                                |
|                                | Enzimas, vitaminas y otros                                                                |                                                                                                         |                                                                                                         |
| <b>Rehabilitación</b>          | Técnicas de fisioterapia y ejercicio físico                                               | Técnicas de fisioterapia y ejercicio físico                                                             | Técnicas de fisioterapia y ejercicio físico                                                             |
| <b>Cuidados enfermería</b>     | Cuidados enfermería                                                                       | Cuidados enfermería                                                                                     | Cuidados enfermería                                                                                     |
| <b>Educación</b>               | Enseñanza de los distintos dispositivos empleados en el tratamiento y aclaración de dudas | Chequeo de la enseñanza de los distintos dispositivos empleados en el tratamiento y aclaración de dudas | Chequeo de la enseñanza de los distintos dispositivos empleados en el tratamiento y aclaración de dudas |
| <b>Trabajo Social</b>          | Información. Gestión de problemas                                                         | Información. Gestión de problemas                                                                       | Información. Gestión de problemas                                                                       |
| <b>Psicólogo/a</b>             | Valoración                                                                                | Valoración                                                                                              | Valoración                                                                                              |

\*Este itinerario es orientativo y se adaptará siempre a las necesidades del paciente



## REGISTRO

La documentación, codificación y registro de enfermedades son tareas que, especialmente en las enfermedades raras, nos permiten tener datos fiables sobre la epidemiología e historia natural de la enfermedad, conocer la carga sanitaria y social que suponen para una población, así como diseñar circuitos de atención a las personas afectadas, evaluar la calidad de la atención prestada y desarrollar programas de prevención, control o investigación de la enfermedad.

En relación con la FQ estas tareas se concretan como se especifica a continuación

### Codificación y documentación

Tanto las historias clínicas como los informes de alta deben reflejar de manera clara, específica y no ambigua, el diagnóstico de FQ y otros necesarios para la codificación en CMBD; también deben incluirse otros diagnósticos o procedimientos si ayudan a comprender el proceso del paciente. El objetivo es facilitar la recuperación de datos. El **código CIE-9** para FQ es **277.0**

Cumplimentación del CMBD al alta hospitalaria.

### Cumplimentación Diraya

En Atención primaria se cumplimentarán adecuadamente en Diraya las variables **código CIE-9** que completarán con el código 277.0, **Diagnóstico\_CIE9** en la que buscarán 'Fibrosis Quística' y la variable **Diagnóstico Juicio Clínico** que cumplimentarán manualmente indicando el diagnóstico que motiva la consulta, pero siempre añadiendo que se trata de un paciente afecto de FQ.

También, si está disponible, se cumplimentará Diraya hospitalización, consultas externas y urgencias.

### Registros hospitalarios/Unidades de Referencia

Las Unidades de Referencia deben disponer de un registro de pacientes con FQ atendidos en ellas. Este registro debe estar actualizado, disponible y accesible para su consulta. El registro debe estar en el ámbito de los sistemas de información del hospital.

De manera transitoria, cualquier archivo actual en formato electrónico, debe estar bajo las medidas de seguridad informática y protección de datos del hospital.

El registro debe contener, al menos, información sobre: datos del paciente (incluido NUHSA), antecedentes familiares (incluida genética); datos de las revisiones realizadas (estudio anual): historia clínica, exploración física, analítica, encuesta dietética, pruebas funcionales respiratorias, datos nutricionales, prueba de imagen, tratamiento y estudio de calidad de vida en pacientes colaboradores.

### **Registro de Enfermedades Raras de Andalucía**

Este Registro atiende a la *ORDEN de 3 de mayo de 2010, por la que se crea el fichero con datos de carácter personal Registro de Enfermedades Raras de Andalucía.*

El objetivo del Registro es desarrollar y mantener actualizado un censo fiable y completo de pacientes que padezcan una enfermedad rara. Utiliza como fuente principal para su desarrollo, la información contenida en la historia de salud digital del ciudadano y el conjunto mínimo básico de datos al alta, además de otros sistemas de información locales o generales, a los que se consulta periódicamente.

En el caso de la FQ, se añaden los registros propios de las Unidades de Referencia, el registro de trasplante pulmonar y el registro de procedimientos de Diagnóstico Genético Preimplantatorio.



## INDICADORES Y MEDIDA DE LA CALIDAD ASISTENCIAL

Las Unidades de Referencia y la asistencia ofrecida a las personas afectadas por FQ en todos los ámbitos del SSPA, se orientan a los resultados y buscan la excelencia en el equilibrio y satisfacción de las necesidades de todos los grupos implicados (pacientes, familia, profesionales sanitarios, administración general y sociedad).

**CALIDAD DE LA ASISTENCIA EN LA ATENCIÓN DE LA FQ.** Se considera que la asistencia es de calidad si es accesible y equitativa para los pacientes y sus familias, adaptada a sus necesidades, y proporciona una mejoría en todos los aspectos de su atención física, psicológica, emocional, social y profesional, de manera que puedan desarrollar su proyecto vital de forma plena y satisfactoria para sus expectativas.

**MEDIDA DE LA SATISFACCIÓN DE LOS USUARIOS.** Aunque en la calidad de la asistencia pueden concurrir diversos aspectos como los científico-técnicos, en esta edición se decide valorar la calidad a través de la satisfacción de los afectados.

Las Unidades de Referencia de Fibrosis Quística contarán con una encuesta de satisfacción. En su defecto, en la encuesta de satisfacción de la Unidad de Gestión Clínica figurará una pregunta sobre la satisfacción y otra sobre las posibilidades de mejora de la asistencia de la Fibrosis Quística. La cumplimentación se realizará una vez al año, coincidiendo con la revisión anual. Las Unidades de Referencia son responsables de la elaboración de este indicador.

**OBJETIVO GENERAL.** Asegurar una adecuada planificación y gestión de los recursos sanitarios disponibles para la atención de las personas con Fibrosis Quística y sus familias, de manera que pueda garantizarse la alta calidad de la asistencia y su accesibilidad en condiciones de equidad.

**OBJETIVO FINAL.** El objetivo final es aumentar la calidad de vida de las personas afectadas por Fibrosis Quística en Andalucía.

Estos y otros indicadores pueden ser propuestos para valorar la consecución de los objetivos. En esta edición se decide incluir los siguientes y se añadirá un indicador del Programa de Cribado Neonatal de Metabolopatías.

Estos indicadores serán elaborados anualmente y serán propuestos para su inclusión en el Contrato Programa Consejería-SAS y SAS-Hospitales.

**Cuadro 2. Mapa de indicadores para evaluación de la atención a la Fibrosis Quística**

| Dimensiones                     | INDICADOR                                                                          | Fórmula indicador                                                                                                                      | Tipo indicador | Fuente                                                                                           | Metodología/Formato |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>SATISFACCIÓN USUARIOS</b>    | Encuesta de satisfacción anual                                                     | Realizar una encuesta de satisfacción anual a los pacientes en seguimiento por el programa de cribado                                  | Cualitativo    | Informe de la encuesta de satisfacción anual por las Unidades de Fibrosis Quística de Referencia | Documentación       |
| <b>ACTIVIDAD ASISTENCIAL</b>    | Elaboración informe anual de seguimiento                                           | Nº de pacientes con informe anual de seguimiento x 100/ Nº de pacientes atendidos                                                      | Cuantitativo   | SIDCA/NOVAGIS/ FQ.1: Historia /Base de datos Fibrosis Quística                                   | Porcentaje          |
| <b>ACTIVIDAD ASISTENCIAL</b>    | Realización de espirometría en pacientes colaboradores durante visitas programadas | (Visitas programadas con espirometrías/Visitas programadas de pacientes colaboradores)*100                                             | Cuantitativo   | SIDCA/NOVAGIS/FQ.1: Historia /Base de datos Fibrosis Quística                                    | Porcentaje          |
| <b>ACTIVIDAD ASISTENCIAL</b>    | Recogida en la valoración de visita programada el índice de masa corporal          | Visitas programadas con IMC/Visitas programadas)*100                                                                                   | Cuantitativo   | SIDCA/NOVAGIS/FQ.1: Historia /Base de datos Fibrosis Quística                                    | Porcentaje          |
| <b>DOCENCIA E INVESTIGACIÓN</b> | Desarrollo de la investigación y docencia en Fibrosis Quística                     | Realización de cursos, ponencias, comunicaciones, tesis doctorales, artículos originales con factor de impacto, proyectos competitivos | Cualitativo    | Informe de las actividades desarrolladas por las Unidades de FQ de Referencia                    | Documentación       |
| <b>SEGURIDAD DEL PACIENTE</b>   | Desarrollar y poner en marcha protocolos de prevención de infección cruzada        | Desarrollo y puesta en marcha de protocolos para la prevención de la infección cruzada                                                 | Cualitativo    | Informe de las Unidades de Fibrosis Quística de Referencia                                       | Documentación       |

## APLICABILIDAD, DIFUSIÓN Y REVISIÓN

### Aplicabilidad

Las Unidades de Referencia cuentan con personal competente en la atención de la FQ, han participado en la elaboración de esta guía, y actualmente trabajan en la asistencia de la enfermedad según el modelo descrito.

No se espera que la puesta en marcha del modelo descrito produzca distorsión en la asistencia de áreas o niveles asistenciales. Se espera que el modelo facilite el manejo y derivación del paciente, disminuya las consultas redundantes y homogenice la atención de los pacientes afectados por FQ.

### Revisión

La Guía Asistencial de Fibrosis Quística aporta directrices elaboradas para ayudar a los profesionales sanitarios y a los pacientes en la toma de decisiones sobre la atención sanitaria de los pacientes con FQ. Se elabora con el mejor conocimiento disponible y las recomendaciones se adaptan a la estructura, ordenación sanitaria y cartera de servicios del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Dado que el Plan de Atención a Personas Afectadas por Enfermedades Raras de Andalucía tiene una vigencia 2008 – 2012, la revisión se realizará tras la reedición del Plan. Cualquier variación sustancial en las recomendaciones clínicas de la Guía será informada por medio de los canales de difusión de la misma.

### Difusión

Se advierte la importancia de que toda la organización conozca esta Guía Asistencial para la Fibrosis Quística. Será necesario realizar un esfuerzo adicional y proceso activo para su difusión y conocimiento. Se sugieren las siguientes estrategias, a implementar según las competencias de cada nivel de responsabilidad.

- Remisión del documento a: Direcciones Gerencia de Áreas de Gestión Sanitaria, Hospitales y Distritos, Delegaciones Provinciales de Salud y EE.PP. para difusión en su área.

- Remisión del documento a: responsables sanitarios gestores y planificadores, profesionales sanitarios y unidades clínicas directamente implicadas en la asistencia de estos pacientes.
- Remisión del documento a Sociedades Científicas y Asociaciones de pacientes.
- Difusión a través del Gabinete de prensa.
- Inclusión en la página Web de Enfermedades Raras en el portal de la Consejería de Salud.
- Inclusión en la Biblioteca de Publicaciones del SAS. Acceso a través del enlace de Publicaciones de la página web del SAS.
- Publicidad en redes corporativas (intranet) y boletines electrónicos (IntereS@S).
- Comunicación al grupo de estudios de Cribado del SNS.
- Incorporación al curso de cribado neonatal ampliado desarrollado por Iavante.
- Inclusión en actividades de formación continuada del hospital (cursos, seminarios).
- Inclusión en los programas de sesiones clínicas de las UGC.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium (CFGAC) Database <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>.
2. Castellany C, Macek M, Cassiman JJ, Duff A, Massie J, ten Kate LP et al. Benchmark for cystic fibrosis carrier screening: A European consensus document. *J Cyst Fibros* 2010; 9:165-78.
3. Castellany C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros* 2009; 8:153-73.
4. Gartner S, Cystic Fibrosis Newborn Screening in Spain: Lessons learned during a decade in Catalonia and progress/Challenges in other regions. 33<sup>rd</sup> European Cystic Fibrosis Conference. Valencia 2.010.
5. [www.cff.org/UploadedFiles/research/ClinicalResearch/2007-Patient-Registry-Report.pdf](http://www.cff.org/UploadedFiles/research/ClinicalResearch/2007-Patient-Registry-Report.pdf).
6. Rosestein BJ, Cutting GR. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *J Pediatr* 1998;132:589-95.
7. LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel Jr PJ. Diagnostic sweat testing: the Cystic fibrosis Foundation guidelines. *J Pediatr* 2007; 151:85-9.
8. Casals T, Ramos MD, Giménez J, Larriba S, Nunes V, Estivill X. High heterogeneity for cystic fibrosis in Spanish families: 75 mutations account for 90% of chromosomes. *Hum Genet* 1997; 101: 365-70.
9. Castellani C, Cuppens H, Macek M, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cystic Fibrosis* 2008; 7:179-96.
10. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heiherman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cystic Fibrosis* 2005;8:7-26.
11. Mayell S, Munk A, Craig JV, Sermet I, Brownlee KG, Schwarz MJ et al. European consensus for the investigation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009; 8:71-8.

12. Davis TC, Humiston SG, Arnold CL. Recommendations for effective newborn screening communication: results of focus groups with parents, providers, and experts. *Pediatrics* 2006; 117: S326-40.
13. O'Malley C A. Infection Control in Cystic Fibrosis: Cohorting, Cross-Contamination, and the Respiratory Therapist. *Respir Care* 2009; 54:641-55.
14. Oliveira Fuster Casilda, Espíldora Hernández Francisco, Pérez Ruiz Estela. Medidas preventivas en situaciones específicas: Fibrosis Quística. En *Procedimiento SEPAR: Medidas preventivas para el control de las enfermedades respiratorias y de transmisión aérea*. 2011. Coordinadores: Inmaculada Alfageme, José Blanquer. Disponible en [www.separ.es](http://www.separ.es).
15. Barrio Gómez de Agüero MI, García Hernández G, Gartner S y Grupo de Trabajo de Fibrosis Quística. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística. *An Pediatr* 2009; 71:250-64.
16. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros* 2002; 1:51-75.
17. Yankaskas J, Marshall BC, Sufian B y cols. Cystic fibrosis adult care. Consensus conference report. *Chest* 2004;125:S1-S39
18. Lai HJ. Classification of nutritional status in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12:422-7.
19. Oliveira G, Oliveira C. Nutrición, fibrosis quística y aparato digestivo. *Nutr Hosp*. 2008;23:71-86.
20. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:111-7.
21. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1888-96.
22. Cruz I et al. Anxiety and Depression in Cystic Fibrosis. *Seminars in Respir and Crit Care Med*. 2009; 30:569-78.
23. Heijermann H, Westerman E, Conway S, Touw D, Doring G. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cystic Fibros* 2009; 8:295-315.

**TABLAS**



TABLA 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE FIBROSIS QUÍSTICA

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1 o más de los siguientes</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Uno o más rasgos fenotípicos característicos de la enfermedad</i></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Enfermedad sinopulmonar crónica sugestiva           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Infección bronquial persistente por patógenos como <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucóide y no mucóide y <i>Burkholderia cepacia</i></li> <li>▪ Pansinusitis, Mucocoele o Pólipos nasales</li> <li>▪ Limitación crónica al flujo aéreo con sibilancias o atrapamiento aéreo</li> <li>▪ Tos crónica productiva con expectoración mucopurulenta</li> <li>▪ Acropaquias</li> <li>▪ Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica (ABPA)</li> <li>▪ Anormalidades radiológicas persistentes del tórax (bronquiectasias, atelectasias, infiltrados, hiperinsuflación)</li> </ul> </li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alteraciones características gastrointestinales y endocrino-metabólicas           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Intestinales: Íleo meconial, Prolapso rectal y Síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID).</li> <li>▪ Pancreáticas: Insuficiencia pancreática exocrina (IPE), pancreatitis crónica recurrente.</li> <li>▪ Hepáticas: Enfermedad hepática crónica manifestada por evidencia clínica o histológica de Cirrosis biliar focal o multilobular</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                         |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nutricionales           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Retraso pondoestatural por malnutrición proteico-calórica, anemia, hipoproteinemia, edemas o evidencia clínica o bioquímica de deficiencia de vitaminas liposolubles.</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Síndromes debidos a las pérdidas excesivas de sal por el sudor           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alcalosis hipoclorémica crónica</li> <li>▪ Deshidratación hiponatrémica aguda con shock</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anomalías urogenitales en el varón con azoospermia obstructiva -ausencia bilateral de conductos deferentes (ABCD)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Diagnóstico de FQ en un hermano o primo hermano</i></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cribado neonatal positivo: (TIR positivos a los 3-5 días de vida y/o 25-40 días de vida)</i></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>1 o más relacionados con evidencia de la disfunción de la proteína CFTR</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Elevada concentración de Cl<sup>-</sup> en el sudor (&gt; 60mmol/L) en dos ocasiones</i></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Presencia de 2 mutaciones causantes de la enfermedad</i></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Diferencia de potencial epitelial transnasal anormal (DPN)</i></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

TABLA 2. MUTACIONES DE FIBROSIS QUÍSTICA Y RELACIÓN CON CONSECUENCIAS CLÍNICAS

| Grupo de mutación                               | Ejemplo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A. Causante de FQ                               | F508del, R553X, R1162X, R1158X, 2184delA, 218insA, 3120+1G>A, 1507del, 1677delTA, G542X, G551D, W1282X, N1303K, 621 + >T, 1717-1G>A, A455E, R560T, G85E, R334W, R347P, 711 + 1G>T, 711 + 3 <sup>a</sup> >G (*), 1898 + 1G>A, S549N, 3849 + 10kbC>T, E822X, 1078delT, 2789 + 5G>A, 3659delC, R117H-T5 (*), R117H-T7 (*), D1152H (*), L206W (*), TG13-T5 (*) |
| B. Trastornos asociados a CFTR                  | R117H-T7 (*), TG12-T5 (*), R117H-T5 (*), D1152H (*), TG13-T5 (*), S997F, R297Q (*), L997F, M952I, D565G (*), G576A (*), TG11-T5 (**), R668C-G576A-D443Y, R74W-D1270N                                                                                                                                                                                       |
| C. Sin consecuencias clínicas                   | I148T, R75Q, 875 + 40A/G, M470V, E528E, T854T, P1290P, 2752-15G/C, 1807M, 1521F, F508C, 1506V, TG11-T5 (**)                                                                                                                                                                                                                                                |
| D. Con relevancia clínica no probada o incierta | Principalmente mutaciones "missense" (***)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

FQ: Fibrosis Quística. CFTR: regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística. (\*) mutaciones que podrían pertenecer tanto al grupo A como al grupo B. (\*\*) mutaciones que podrían pertenecer tanto al grupo B como al grupo C. (\*\*\*) ciertas variantes de secuencias comunes con consecuencias moleculares subclínicas. Algunos haplotipos polivariantes podrían ser potencialmente causantes de enfermedad. Modificado de: Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr., et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. Journal of Cystic Fibrosis 2008;7:179-196.

TABLA 3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS CONSISTENTES CON DIAGNÓSTICO DE FIBROSIS QUÍSTICA EN NIÑOS CON CRIBADO NEONATAL POSITIVO

**Afectación respiratoria**

1. *Síntomas:* Tos, Sibilancias
2. *Hallazgos clínicos:* tórax hiperinsuflado, crepitantes y/o sibilancias a la auscultación, taquipnea, configuración torácica anormal.
3. *Anomalías en la Rx de tórax:* hiperinsuflación, áreas de colapso, infiltrados
4. *Cambios en la TCAR de tórax:* atrapamiento aéreo, evidencia precoz de inflamación de las vías aéreas/bronquiectasias, infiltrados
5. *Cultivo positivo para patógenos característicos de FQ:* Frotis faríngeo con provocación de tos efectiva o lavado broncoalveolar o aspirado nasofaríngeo

**Afectación no respiratoria**

1. *Evidencia clínica de malabsorción:* íleo meconial, ganancia ponderal pobre, distensión abdominal, deposiciones anormales, prolapso rectal
2. *Evidencia analítica de malabsorción:* elastasa fecal disminuida, grasa fecal incrementada, niveles descendidos de vitaminas liposolubles, anemia, hipoproteinemia
3. *Evidencia radiológica de enfermedad pancreática:* calcificación pancreática en Rx abdominal, fibrosis pancreática en ecografía abdominal
4. *Enfermedad hepática:* ictericia colestática, elevación de enzimas hepáticos, morfología hepática anormal en ecografía
5. *Síndrome pierde sal*
6. *Obstrucción bilateral de vasos deferentes*

**TABLA 4. CLASIFICACIÓN DE LA DESNUTRICIÓN EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA SEGÚN LOS CONSENSOS EUROPEO Y AMERICANO**

| CONSENSO                                                                                                                           | NIÑOS CON FQ                                      |                                       | ADULTOS CON FQ                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|
|                                                                                                                                    | Crecimiento lineal                                | Peso para la Talla                    | Peso para la Talla                       |
| <b>AMERICANO</b>                                                                                                                   |                                                   |                                       |                                          |
| En riesgo                                                                                                                          | No alcanzar talla diana                           | IMC p10-25                            |                                          |
| Desnutrición                                                                                                                       | Longitud/Talla <p5                                | %PI <90% ó<br>IMC <p10<br>(2-10 años) | %PI <90% ó<br>IMC < 19 kg/m <sup>2</sup> |
| <b>EUROPEO</b>                                                                                                                     |                                                   |                                       |                                          |
| Desnutrición                                                                                                                       | Longitud/Talla < p4 ó<br>Talla para la edad < 90% | %PI <90%                              | IMC < 18,5 kg/m <sup>2</sup>             |
| <b>IMC:</b> Índice de masa corporal. <b>p:</b> Percentil. <b>%PI:</b> Porcentaje del peso ideal (en niños peso para la talla en %) |                                                   |                                       |                                          |

TABLA 5. SIGNOS Y SÍNTOMAS ASOCIADOS CON LA EXACERBACIÓN PULMONAR EN LA FIBROSIS QUÍSTICA

| Signos                                                                        | Síntomas                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Aumento de la frecuencia respiratoria                                         | Aumento de la frecuencia y duración de la tos |
| Uso de la musculatura respiratoria accesoria                                  | Aumento de la producción del esputo           |
| Nuevos hallazgos auscultatorios en el tórax                                   | Cambios en la consistencia y color del esputo |
| Descenso de los parámetros funcionales respiratorios (FVC, FEV <sub>1</sub> ) | Aumento de la disnea                          |
| Disminución de la SaO <sub>2</sub>                                            | Disminución de la tolerancia al ejercicio     |
| Pérdida de peso                                                               | Astenia, anorexia                             |
| Fiebre, leucocitosis, elevación de PCR y VSG                                  |                                               |
| Hemoptisis                                                                    |                                               |



## FIGURAS



FIGURA 1. DIAGNÓSTICO DE FIBROSIS QUÍSTICA

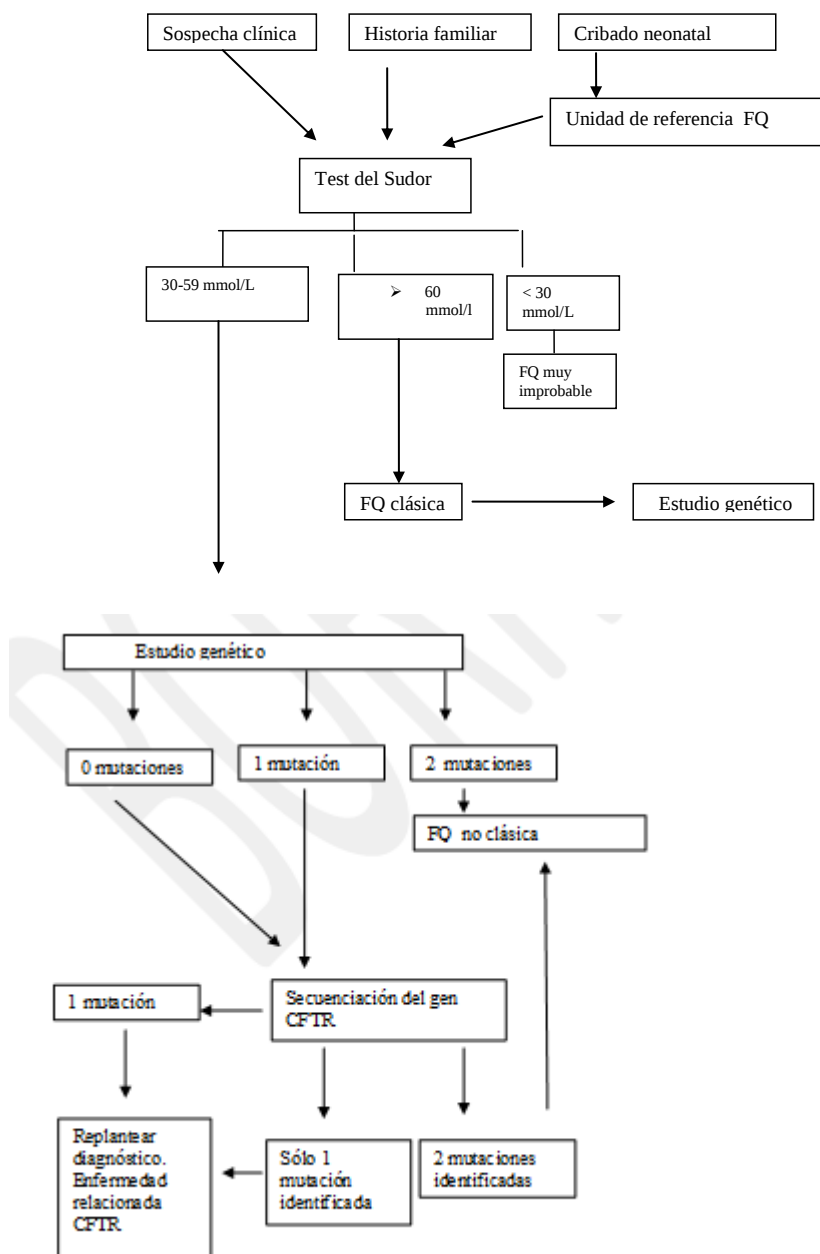
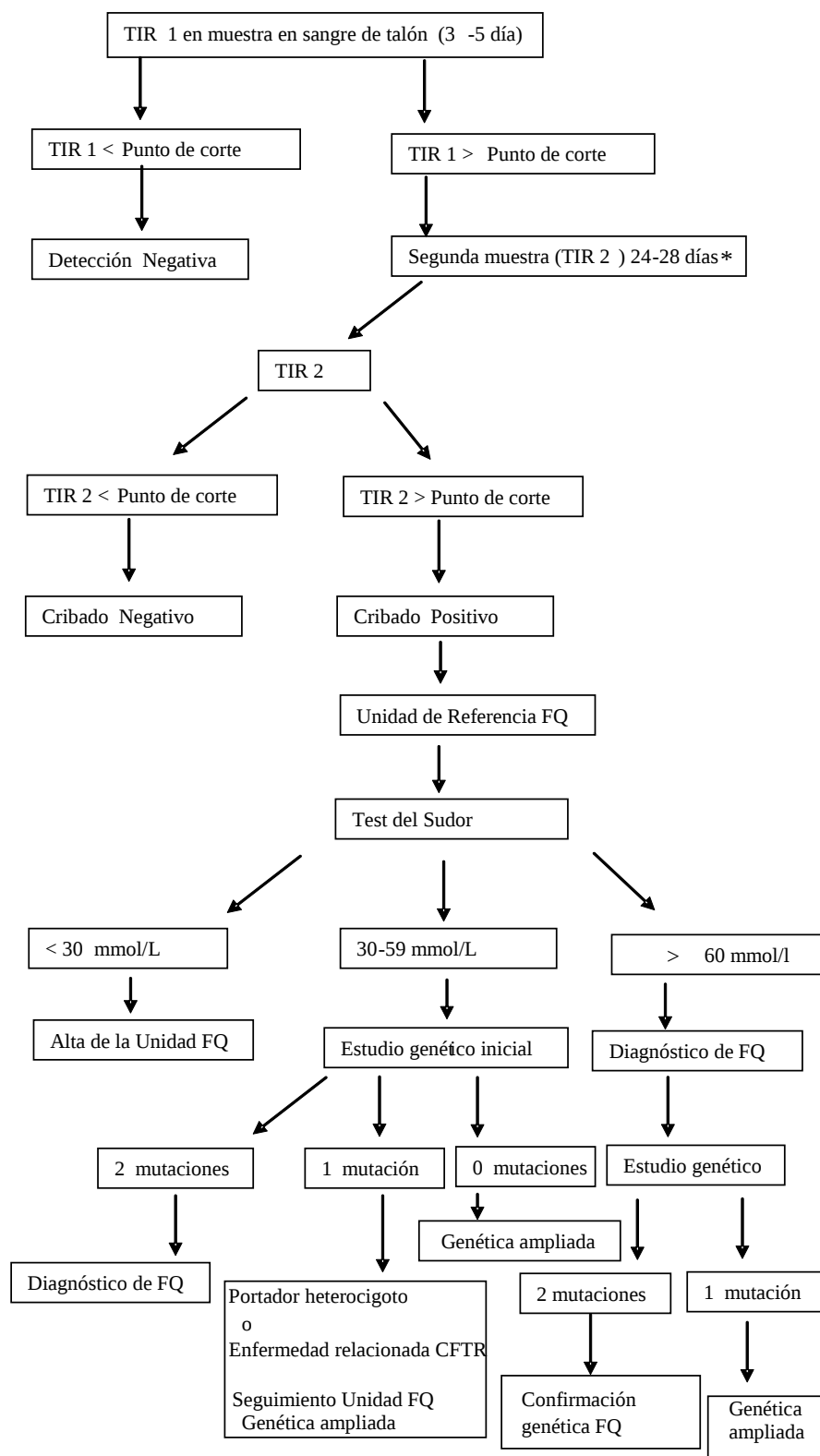
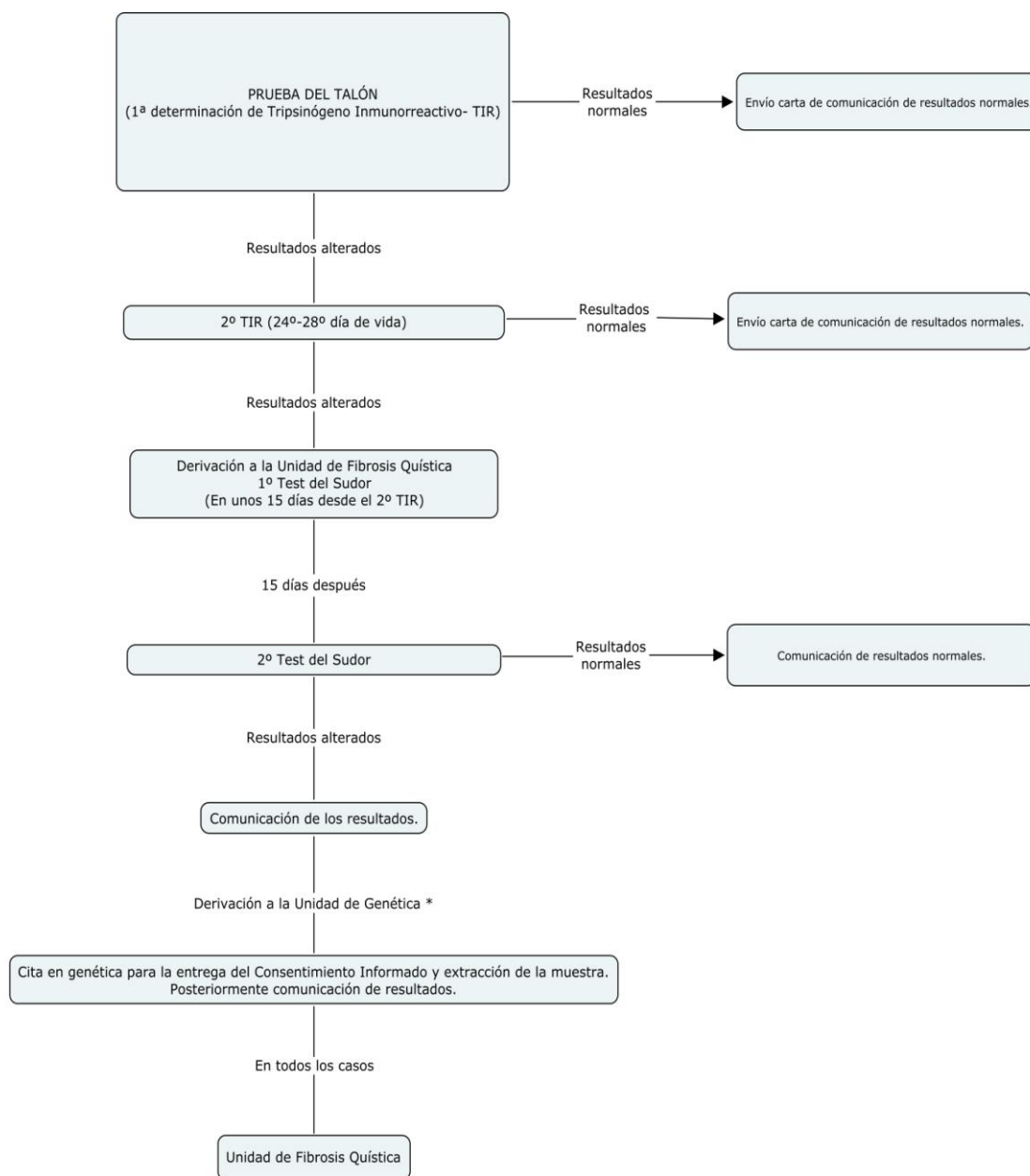


FIGURA 2. CRIBADO NEONATAL DE FIBROSIS QUÍSTICA EN ANDALUCÍA



\*Periodo deseable de toma de muestra para TIR 2., Se admitirán muestras tomadas entre los días 21- 30.

FIGURA 3. VÍA DEL PACIENTE EN EL CRIBADO DE FIBROSIS QUÍSTICA



\* Andalucía Occidental: UGC Genética, Reproducción Asistida y Medicina Fetal. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.  
Andalucía Oriental: Sección de Genética, Servicio de Laboratorio. Hospital Regional de Málaga (Hospital Carlos Haya).



## **ANEXO 1. MODELOS DE INFORMACIÓN PARA LAS FAMILIAS SOBRE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS**



INFORMACIÓN PARA FAMILIARES DE NIÑOS DEL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL CON TIR-1  
DUDOSO

Nombre/Apellidos: \_\_\_\_\_

NUHSA: \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Fecha de realización: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Les informamos que habiendo realizado la determinación de **tripsinógeno inmunoreactivo (TIR)** en las muestras de sangre tomadas a su hijo/a en la prueba del talón, ésta ha resultado **dudosa** en los análisis efectuados.

Esta circunstancia obliga a la repetición de la prueba para descartar una enfermedad hereditaria, la Fibrosis Quística, aunque el hecho de dar positivo no significaría que padeciera la enfermedad, simplemente que debería ampliarse el estudio.

Para realizar la repetición de la prueba de talón debe acudir a su **Centro de Salud** con este informe para una nueva toma de muestra a su recién nacido (entre los días 24 y 28 de vida del recién nacido). Posteriormente será adecuadamente informado del resultado de dicha prueba.

Atentamente,

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Firma

INFORMACIÓN PARA FAMILIARES DE NIÑOS DEL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL CON TIR-1 Y TIR-2 POSITIVOS

Nombre/Apellidos: \_\_\_\_\_

NUHSA: \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Les informamos que habiendo realizado la determinación de **tripsinógeno inmunoreactivo** en las muestras de sangre tomadas a su hijo/a, ésta ha resultado **positiva** en los **dos análisis** efectuados. Esta circunstancia obliga a la realización de un estudio médico para descartar una enfermedad hereditaria, la Fibrosis Quística, aunque el hecho de dar positivo no significa que padezca la enfermedad, simplemente que debe ampliarse el estudio.

El estudio necesario para descartar o confirmar la enfermedad incluye la realización de dos pruebas:

1. Test del sudor: recogida de una pequeña muestra de sudor, a través de un dispositivo indoloro colocado en el brazo de su hijo (Figura 1), para analizar la concentración de Cloro en sudor
2. Análisis de sangre para estudio genético (Precisa consentimiento informado).

El Servicio Andaluz de Salud ha establecido dos Unidades de Referencia para la realización de dichas pruebas, Hospital Virgen del Rocío de Sevilla y Hospital Carlos Haya de Málaga, según el área de procedencia del paciente.

En su caso debe acudir a la Unidad de Fibrosis Quística del Hospital \_\_\_\_\_ para la realización de ambas pruebas. Se adjunta citación.

Atentamente,



Fecha: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Firma



RESULTADOS DEL ESTUDIO REALIZADO EN NIÑOS DEL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL  
CON TIR-1 Y TIR-2 POSITIVOS

Unidad de Referencia de Fibrosis Quística. Hospital \_\_\_\_\_

Nombre/Apellidos: \_\_\_\_\_

NUHSA: \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Los estudios complementarios realizados en su hijo/a han dado los siguientes resultados:

1. Test del sudor:

Determinación nº 1 (Fecha \_\_/\_\_/\_\_\_\_):

Conductividad:

Concentración de cloro:

Resultado: Positivo/Negativo/Dudoso

Determinación nº 2 (Fecha \_\_/\_\_/\_\_\_\_)

Conductividad:

Concentración de cloro:

Resultado: Positivo/Negativo/Dudoso

2. Estudio genético (Fecha \_\_/\_\_/\_\_\_\_): Mutaciones identificadas

Ninguna mutación

1ª mutación

2ª mutación

Atentamente,

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Firma



INFORMACIÓN DEL ESTUDIO REALIZADO EN NIÑOS DEL PROGRAMA DE CRIBADO  
NEONATAL CON TIR-1 Y TIR-2 POSITIVOS

Unidad de Referencia de Fibrosis Quística. Hospital\_\_\_\_\_

Nombre/Apellidos: \_\_\_\_\_

NUHSA: \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

El/los **test de sudor** practicado a su hijo/a ha dado resultado **positivo**. La positividad de este test en dos determinaciones confirma el diagnóstico clínico de Fibrosis Quística. En el estudio genético se han evidenciado \_\_\_\_ **mutaciones** asociadas con esta enfermedad.

Se trata de un **NUEVO CASO DE FIBROSIS QUÍSTICA** y debe iniciarse seguimiento en la Unidad de Fibrosis Quística que le corresponde según su área de procedencia: \_\_\_\_\_

Atentamente,

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Firma



INFORMACIÓN DEL ESTUDIO REALIZADO EN NIÑOS DEL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL CON TIR-1 Y TIR-2 POSITIVOS

Unidad de Referencia de Fibrosis Quística. Hospital\_\_\_\_\_

Nombre/Apellidos: \_\_\_\_\_

NUHSA: \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

El/los **test de sudor** practicado a su hijo/a ha dado resultado **negativo**. La negatividad de este test descarta el diagnóstico clínico de Fibrosis Quística.

Se trata de un **RECIÉN NACIDO SANO**, que no precisa seguimiento en la Unidad de Fibrosis Quística.

Atentamente,

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Firma



INFORMACIÓN DEL ESTUDIO REALIZADO EN NIÑOS DEL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL CON TIR-1 Y TIR-2 POSITIVOS

Unidad de Referencia de Fibrosis Quística. Hospital\_\_\_\_\_

Nombre/Apellidos: \_\_\_\_\_

NUHSA: \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

El **test de sudor** practicado a su hijo/a ha dado resultado **negativo**. La negatividad de este test descarta el diagnóstico clínico de Fibrosis Quística. En el estudio genético se ha evidenciado **una mutación** asociada a esta enfermedad.

Se trata de un **RECIÉN NACIDO SANO, PORTADOR** de **una mutación**, que no precisa seguimiento en la Unidad de Fibrosis Quística.

Atentamente,

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Firma



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

INFORMACIÓN DEL ESTUDIO REALIZADO EN NIÑOS DEL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL CON TIR-1 Y TIR-2 POSITIVOS

Unidad de Referencia de Fibrosis Quística. Hospital\_\_\_\_\_

Nombre/Apellidos: \_\_\_\_\_

NUHSA: \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

El **test de sudor** practicado a su hijo/a en **dos ocasiones** ha dado resultado **dudoso**. Este resultado obliga a descartar la enfermedad mediante un estudio genético que confirme la ausencia o presencia de dos mutaciones asociadas con la enfermedad. El estudio genético inicial evidencia la presencia de **dos mutaciones** FQ, por lo que su hijo/a se considera **afecto de la enfermedad**.

Se trata de un **NUEVO CASO DE FIBROSIS QUÍSTICA** y debe iniciarse seguimiento en la Unidad de Fibrosis Quística que le corresponde en relación a su área de procedencia:

\_\_\_\_\_

Atentamente,

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Firma



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

INFORMACIÓN DEL ESTUDIO REALIZADO EN NIÑOS DEL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL CON TIR-1 Y TIR-2 POSITIVOS

Unidad de Referencia de Fibrosis Quística. Hospital \_\_\_\_\_

Nombre/Apellidos: \_\_\_\_\_

NUHSA: \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

El **test de sudor** practicado a su hijo/a en **dos ocasiones** ha dado resultado **dudoso**. Este resultado obliga a descartar la enfermedad mediante un estudio genético que confirme la ausencia o presencia de dos mutaciones asociadas con la enfermedad. El estudio genético inicial ha evidenciado la presencia de **una mutación** por lo que se precisa un estudio genético ampliado para descartar la presencia de una segunda mutación.

El resultado del estudio genético ampliado no ha detectado la presencia de una segunda mutación.

Se trata de un **RECIÉN NACIDO SANO, PORTADOR** de la enfermedad. No precisa seguimiento en la Unidad de Fibrosis Quística, excepto que presente algún tipo de sintomatología relacionada.

Atentamente,

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Firma



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

INFORMACIÓN DEL ESTUDIO REALIZADO EN NIÑOS DEL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL CON TIR-1 Y TIR-2 POSITIVOS

Unidad de Referencia de Fibrosis Quística. Hospital\_\_\_\_\_

Nombre/Apellidos: \_\_\_\_\_

NUHSA: \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

El **test de sudor** practicado a su hijo/a en **dos ocasiones** ha dado resultado **dudoso**. Este resultado obliga a descartar la enfermedad mediante un estudio genético que confirme la ausencia o presencia de dos mutaciones asociadas con la enfermedad. El estudio genético inicial no ha evidenciado la presencia de mutaciones asociadas a la enfermedad por lo que se precisa un estudio genético ampliado para descartar la presencia de una segunda mutación.

El resultado del estudio genético ampliado no ha detectado la presencia de **ninguna mutación** asociada a la Fibrosis Quística.

Se trata de un **RECIÉN NACIDO SANO**. No precisa seguimiento en la Unidad de Fibrosis Quística excepto que presente algún tipo de sintomatología relacionada.

Atentamente,

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Firma

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA SOLICITUD DE PRUEBAS GENÉTICAS EN PACIENTES CON  
SOSPECHA DE FIBROSIS QUÍSTICA

EN PÁGINA COMPLETA PARA SU MEJOR IMPRESIÓN

## **HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DE ANÁLISIS GENÉTICO EN MUESTRAS BIOLÓGICAS QUE SEAN OBTENIDAS EN EL CURSO DE PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS, TERAPÉUTICOS O QUIRÚRGICOS**

### **INTRODUCCIÓN**

Los análisis genéticos se realizan para la identificación del estado de afectado o no afectado de Fibrosis Quística.

Esta hoja de información puede contener palabras que no entienda. Por favor, pídale al personal sanitario que le explique todas las palabras o la información que no comprenda. Antes de proceder a la firma del apartado dedicado al otorgamiento del consentimiento, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas. Tómese el tiempo necesario para decidir si quiere o no que se realice el análisis genético, consulte a personas de su confianza y pregunte cuanto sea necesario.

Si no otorga su consentimiento para que se realice el análisis genético, o después de haber otorgado su consentimiento, lo revocase, no supondrá perjuicio alguno en su asistencia sanitaria actual o futura.

### **OBJETIVO O FINALIDAD DEL ANÁLISIS GENÉTICO**

Como ya se ha indicado, el análisis genético se realiza para la identificación del estado de afectado o de no afectado de Fibrosis Quística

### **POSIBILIDAD DE HALLAZGOS INESPERADOS**

Es posible que durante la realización del análisis genético se obtengan descubrimientos inesperados, que pueden tener trascendencia para el paciente.

### **ALTERNATIVAS RAZONABLES AL ANÁLISIS GENÉTICO**

En este caso, existen alternativas razonables al análisis genético.

### **PROCEDIMIENTO DE RECOGIDA DE LA MUESTRA PARA LA REALIZACIÓN DEL ANÁLISIS**

Se va a realizar un análisis genético sobre la muestra biológica previamente obtenida en el curso de un procedimiento diagnóstico, terapéutico o quirúrgico, por tanto, no será necesario someterse de nuevo al procedimiento de obtención de la misma.

### **LUGAR DE REALIZACIÓN DEL ANÁLISIS**

El análisis genético se realizará en .....

### **UTILIZACIÓN Y DESTINO DE LA MUESTRA BIOLÓGICA Y DEL SOBRANTE DE LA MISMA**

La muestra biológica será utilizada para la realización del análisis genético. Una vez realizado el análisis, la muestra será dissociada (la muestra no puede asociarse a una persona identificada o identificable por haberse sustituido o desligado la información utilizando un código que permite la operación inversa)



### **ALMACENAMIENTO DE LA MUESTRA**

En.....  
.....

### **EVENTUAL TRASCENDENCIA DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS**

Debe saber que los resultados obtenidos puedan tener trascendencia para la salud de sus familiares, siendo importante que los ponga en conocimiento de aquellos.

### **RECHAZO DE LA REALIZACIÓN DEL ANÁLISIS**

Tiene derecho a rechazar la realización del análisis.

### **DERECHO DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO**

Podrá revocar el consentimiento prestado en este documento, en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones, y sin que ello afecte a su atención sanitaria presente o futura.

### **DERECHO A LA INFORMACIÓN Y DERECHO A NO SER INFORMADO**

Será informado de los datos derivados de los análisis genéticos, así como de los datos genéticos de carácter personal que se obtengan del análisis genético, según los términos en que exprese su voluntad. Si desea o no ser informado de dichos datos, habrá de indicarlo en el cuadro que se anexa al final de este documento.

En el caso de que ejerciera el derecho a no ser informado de los resultados del análisis genético sólo se suministrará la información necesaria para el seguimiento del tratamiento prescrito por el médico y aceptado por usted.

Si dicha información fuera necesaria para evitar un grave perjuicio para la salud de sus familiares biológicos, se podrá informar a los afectados o a su representante legalmente autorizado. En todo caso, la comunicación se limitará exclusivamente a los datos necesarios para tales finalidades.

### **ACCESO A LOS DATOS GENÉTICOS POR EL PERSONAL SANITARIO**

Los profesionales sanitarios del centro o establecimiento donde se conserve la historia clínica del paciente tendrán acceso a los datos que consten en la misma en tanto sea pertinente para la asistencia que presten al paciente, sin perjuicio de los deberes de reserva y confidencialidad a los que estarán sometidos.

### **CESIÓN DE DATOS GENÉTICOS**

Podrán cederse sus datos genéticos de carácter personal para fines diagnósticos, terapéuticos y preventivos, manteniéndose, en todo caso, las garantías de confidencialidad y protección necesarias.



## **CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS**

Los datos personales recabados serán confidenciales y procesados de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y su normativa de desarrollo, la legislación sanitaria y la relativa a la investigación biomédica vigente, tratándose únicamente de acuerdo con los objetivos indicados en este documento, por lo que cualquier relación entre la muestra y su identidad personal tienen carácter estrictamente confidencial.

El excedente que pudiera quedar de la muestra será disociado, esto es, que dicho excedente no se encontrará asociado a una persona identificada o identificable, por haberse sustituido o desligado la información que identifica a la persona utilizando un código que permite la operación inversa. Por tanto, sólo será identificado por un número y/o código constanding todos los datos debidamente codificados.

Tendrá acceso a dichos datos el personal sanitario que esté implicado en el proceso asistencial.

Asimismo, debe saber que los resultados obtenidos de los análisis genéticos llevados a cabo en las muestras podrán ser publicados en revistas científicas, preservando su identidad, así como los datos que identifiquen o puedan llegar a identificar al paciente.



## CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, D./D.<sup>a</sup>.....

con DNI..... como (marcar lo que proceda):

☐ MADRE/ PADRE/ TUTOR/ TUTORA de .....

### MANIFIESTO QUE

He leído el documento informativo relativo a la realización del análisis genético que me ha sido entregado.

Sé que se realizará el análisis genético en las muestras biológicas obtenidas.

He podido hacer preguntas sobre dicho análisis.

He recibido suficiente información sobre el mismo.

He podido hablar con: .....

(Nombre del profesional sanitario), quien me ha resuelto todas las dudas que le he planteado.

He sido informado/a de que podrán cederse los datos genéticos de carácter personal para fines diagnósticos, terapéuticos y preventivos, manteniéndose, en todo caso, las garantías de confidencialidad y protección necesarias.

Sé que el análisis puede no proporcionar una respuesta definitiva, pudiéndose dar tanto resultados falsos positivos como negativos.

He sido informado/a de que la interpretación del análisis puede depender de la información de la historia familiar o de la disponibilidad de otros familiares.

|                                                                                                                                                                 |    |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|
| Deseo ser informado/a de los datos derivados del análisis genético, así como de los datos genéticos de carácter personal que se obtengan del análisis genético. | SI | NO |
|                                                                                                                                                                 |    |    |

Presto libremente mi conformidad para que se realice el análisis genético, OTORGANDO, POR TANTO, MI CONSENTIMIENTO.

---

**Firma de madre/padre/tutor/tutora**

**Fecha**

Manifiesto que he explicado las características de la realización del análisis genético al participante cuyo nombre aparece escrito más arriba. El participante consiente en que se realice el análisis genético por medio de su firma fechada en persona.

---

Firma del profesional sanitario



### REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, D./D.<sup>a</sup>.....

con DNI..... como (marcar lo que proceda):

☐ MADRE/ PADRE/ TUTOR/ TUTORA de .....

Revoco el consentimiento informado otorgado en el presente documento.

Firma de madre/padre/tutor/tutora

Fecha

Firma del profesional sanitario

### NEGATIVA A LA REALIZACIÓN DEL ANÁLISIS GENÉTICO

Yo, D./D.<sup>a</sup>.....

con DNI..... como (marcar lo que proceda):

☐ MADRE/ PADRE/ TUTOR/ TUTORA de .....

Una vez he sido debidamente informado por el profesional sanitario de todos los aspectos mencionados en el presente documento, expreso de forma libre, voluntaria y consciente, mi negativa a la realización del análisis genético referido en el presente documento.

Firma de madre/padre/tutor/tutora

Fecha

Firma del profesional sanitario







## GUÍA PARA FAMILIARES Y PERSONAS CON FIBROSIS QUÍSTICA

- **¿Qué es la Fibrosis Quística?**

- La Fibrosis Quística es una enfermedad crónica hereditaria que causa una alteración de la función de las glándulas exocrinas (glándulas cuyas secreciones salen al exterior): glándulas sudoríparas, glándulas mucosas del aparato respiratorio, del intestino, de los conductos del aparato genital femenino, la parte exocrina de la glándula pancreática, el árbol biliar del hígado y las glándulas del aparato genital masculino. Todas las secreciones de estas glándulas juegan un papel importante en el funcionamiento del cuerpo humano. En una persona sin Fibrosis Quística las secreciones están hidratadas y son fluidas, pero en una persona con esta enfermedad estas secreciones, aparte del sudor, son espesas y obstruyen los conductos por los que tienen que ser expulsadas. Las glándulas exocrinas no deben de ser confundidas con las glándulas endocrinas (glándulas que producen hormonas y pasan directamente a la sangre); las glándulas endocrinas no tienen alterada su función en la Fibrosis Quística de forma directa.

- **¿Con qué frecuencia se da la Fibrosis Quística?**

- Es una más de las enfermedades raras (enfermedades cuya frecuencia es inferior a 1 caso por cada 2.000 habitantes). Con la puesta en marcha del cribado neonatal en Andalucía, sabremos la incidencia real de esta enfermedad en nuestra comunidad aunque se estima por otras comunidades españolas que podría ser en nuestro medio de 1 caso por cada 5.000 habitantes.

- **¿Cómo se hereda?**

- La concepción de un futuro hijo/a ocurre al unirse un óvulo de la madre con un espermatozoide del padre. Ambos, óvulo y espermatozoide, contienen miles de genes que determinarán el color de los ojos, del pelo, estatura, etc. Estos genes están albergados en los 46 cromosomas del cuerpo humano, procediendo la mitad del padre y la mitad de la madre.
- El gen de la Fibrosis Quística se llama también gen RTFQ (regulador de la conductancia transmembrana de la FQ) y fue descubierto en 1989. El gen RTFQ se encarga de formar una proteína cuya función es la de ser un canal para el paso del Cloro a través de las membranas celulares.

- Un gen RTFQ alterado significa que tiene una mutación, es decir, un cambio en su estructura habitual. Hasta hoy se han descrito unas 1.800 mutaciones, muchas de las cuales originan una proteína anómala, que se traducirá en un malfuncionamiento del canal de cloro, responsable de los síntomas de la enfermedad.
- La Fibrosis Quística se hereda de forma recesiva, es decir, se necesita la presencia de dos genes, uno heredado del padre y otro heredado de la madre para padecer los síntomas de la enfermedad. Las personas con un único gen defectuoso se consideran portadoras de la enfermedad.
- En el caso de dos padres portadores de genes defectuosos, existe riesgo de engendrar un hijo con dos genes anómalos, y por tanto, enfermo de FQ. Este riesgo se estima en un 25% para cada embarazo; pero hay otras posibilidades como un riesgo del 50% de engendrar un hijo con un solo gen defectuoso – será un hijo portador, al igual que sus progenitores – y un 25% de engendrar un hijo sin ningún gen defectuoso. Es muy importante conocer que estas posibilidades ocurren por casualidad; por tanto, si un embarazo da lugar a un hijo con Fibrosis Quística, esto no significa que en el próximo embarazo nazca un hijo sin la enfermedad.

- **¿Qué síntomas produce la Fibrosis Quística?**

- Tanto los síntomas como su gravedad, varían de una persona a otra y afectan a numerosas partes del cuerpo, principalmente al aparato respiratorio, aparato digestivo – páncreas, hígado, vías biliares, intestino- y aparato reproductor. Los más frecuentes son:
  - Síntomas debidos a infecciones respiratorias frecuentes y recurrentes: tos húmeda, expectoración, fiebre y ruidos respiratorios anormales con dificultad para respirar.
  - Síntomas derivados de una *mala digestión* de los alimentos - como diarrea crónica con deposiciones abundantes, pálidas, brillantes, de mal olor - y de una *mala absorción* de los alimentos - desnutrición y retraso en el crecimiento -. Aunque hasta un 10- 15 % de los enfermos con Fibrosis Quística no tienen problemas con la digestión de los alimentos, la viscosidad de sus secreciones puede motivar que aparezcan progresivamente, de forma más tardía como en la adolescencia o, incluso, en la edad adulta.
  - Síntomas derivados de una pérdida excesiva de sal - cloruro sódico- por el sudor, si la sudoración es abundante; generalmente ocurre en los meses de calor y se manifiesta por decaimiento, ojeras, sequedad de mucosas y si no se corrigen los niveles de cloruro sódico en sangre, vómitos y deshidratación.

- **¿Cómo afecta la Fibrosis Quística al aparato respiratorio?**

- A pesar de que la mucosidad del recién nacido con Fibrosis Quística es viscosa, los pulmones no están afectados al nacimiento.

- Las vías aéreas son las vías de conducción del Oxígeno a los pulmones. Se clasifican en superiores - nariz y senos paranasales, los cuales calientan y humidifican el aire que respiramos, a la vez que lo filtran de polvo y microorganismos - y en inferiores - tráquea y bronquios-; los bronquios se ramifican en conductos cada vez más pequeños, hasta finalizar en unos saquitos, llamados alvéolos, en los que se intercambia el oxígeno por anhídrido carbónico. Los bronquios tienen un sistema de limpieza para las partículas que hayan pasado el filtro de las vías respiratorias superiores. Para la limpieza de los conductos bronquiales se utiliza una capa finísima de moco en la que quedan atrapadas partículas de polvo o microorganismos y unos pelillos en la parte más inferior de la capa de moco que se encargan de transportarlos hasta la garganta y expulsarlos al exterior. El moco de una persona con Fibrosis Quística es viscoso y el sistema de limpieza tiene dificultades para realizarla. Las bacterias quedan en el interior de los bronquios en un caldo de cultivo, que al aumentar de número da lugar a las infecciones del aparato respiratorio.

- **¿Cómo afecta la Fibrosis Quística al páncreas?**

- El páncreas de la mayoría de los recién nacidos con Fibrosis Quística es una masa cicatricial y su función exocrina está anulada.
- Los alimentos necesitan para su digestión la actuación de los ácidos del estómago y de diferentes fermentos pancreáticos a nivel del intestino delgado. El páncreas en el 85% al 90% de las personas con Fibrosis Quística no puede expulsar al intestino delgado los fermentos pancreáticos que participan en la digestión; esto se debe a que sus secreciones deshidratadas y viscosas obstruyen los conductos pancreáticos, acumulándose en su interior; en estas circunstancias los fermentos pancreáticos se activan y destruyen el tejido pancreático. Este problema recibe el nombre de *insuficiencia pancreática exocrina*. Alrededor de un 15% de pacientes tienen un páncreas, que aunque afectado, es capaz de expulsar sus fermentos en cantidad suficiente para realizar la digestión de los alimentos - suficiencia pancreática exocrina-
- El páncreas endocrino - responsable de la producción de insulina, entre otras hormonas - no se afecta en los enfermos con Fibrosis Quística, pero la insulina tiene dificultad en llegar a la sangre a causa del tejido cicatricial del páncreas que engloba a los pequeños vasos sanguíneos.

- **¿Cómo afecta la Fibrosis Quística al hígado?**

- La bilis es más espesa por la falta de hidratación y circula más lentamente. Los ácidos biliares, unos componentes de la bilis, están más tiempo del necesario en contacto con las células de los conductillos biliares, causándoles daño. Las cicatrices llevan a una cirrosis en alrededor del 5% de los enfermos con Fibrosis Quística.

- **¿Cómo afecta la Fibrosis Quística al aparato reproductor?**

- Las mujeres son fértiles y la repercusión del embarazo en su estado de salud depende de su situación clínica.
- Los hombres con Fibrosis Quística son estériles en un 98% porque la obstrucción de los conductos deferentes impide la salida del esperma.

- **¿Cómo se diagnostica la Fibrosis Quística?**

- Puede realizarse un diagnóstico precoz a través del cribado neonatal. Consiste en la extracción de unas gotas de sangre del talón a los recién nacidos entre 3 y 5 días de vida, para la determinación de un fermento pancreático - tripsinógeno inmunoreactivo (TIR)-. Un nivel de TIR elevado en un recién nacido obliga a realizar un segundo análisis de sangre alrededor del mes de vida; si la segunda muestra de TIR sigue siendo positiva, hay riesgo de padecer Fibrosis Quística, precisándose la realización de otros estudios más específicos de la enfermedad (test de sudor y estudio genético).
- Si no se ha realizado el estudio TIR, la enfermedad suele sospecharse por la presencia de diarrea crónica e infecciones respiratorias recurrentes, que pueden estar presentes desde los primeros meses de vida. Su confirmación exige la realización de un test del sudor y un estudio genético

- **¿Qué es la prueba del sudor o test del sudor?**

- Los pacientes con Fibrosis Quística tienen elevada la concentración de Cloro en el sudor, lo que sirve para realizar un test de diagnóstico de la enfermedad. La prueba consiste en estimular la producción de sudor durante 5 minutos en una zona localizada del antebrazo; el sudor obtenido se recoge en un tubito enrollado en un dispositivo parecido a un reloj durante 30 minutos; A continuación se envía al laboratorio para analizar el contenido de cloro; si éste está elevado se realiza una segunda prueba para su comprobación

- **¿Qué es el estudio genético?**

- En el estudio genético se buscan las anomalías - mutaciones - que hacen defectuoso al gen de la Fibrosis Quística. Habitualmente se buscan las mutaciones más frecuentes en la población a la que pertenece el niño, lo que quiere decir que si el niño tiene una mutación que sea muy infrecuente, el estudio puede no detectarla. La identificación de las mutaciones tanto en los progenitores como en el paciente, permite la detección de otros portadores en el medio familiar así como la realización de diagnóstico prenatal, en padres que ya han tenido un hijo afecto de la enfermedad

- **¿Cuál es el tratamiento de la Fibrosis Quística?**

- No hay tratamiento curativo para la enfermedad pero si se dispone de numerosos fármacos que ayudan a disminuir o retrasar su progresión.
- Actualmente, las medidas y medicación que se utilizan son las siguientes:
  - Ayudar a la limpieza de las vías respiratorias con ejercicios de fisioterapia respiratoria al menos 2 veces al día y con el deporte.
  - Tratar las infecciones respiratorias con antibióticos orales, intravenosos y/o inhalados de forma precoz para que la infección/inflamación no dañe los pulmones.
  - Tratar la mala digestión con fermentos pancreáticos orales que se administran con cada una de las comidas.
  - Dar un aporte de sal extra si la sudoración es abundante
  - Suplementos orales de vitaminas

- **¿Cuál es el futuro de la Fibrosis Quística?**

- A falta de un tratamiento curativo, la investigación en la Fibrosis Quística está muy desarrollada, tanto en el diseño de nuevos fármacos para combatirla como con terapias génicas y reparadoras de la proteína defectuosa.
- La terapia génica consiste en introducir en el núcleo de las células una copia normal de ADN; se hace mediante un transportador que suele ser un virus al que se ha quitado previamente la posibilidad de hacer daño; el virus infecta a las células, penetra en el núcleo y deja su carga; el ADN resultante normal, tiene la capacidad de formar la proteína que necesitan las células de una persona con Fibrosis Quística – un canal de cloro –lo que solucionaría la hidratación de las secreciones de las glándulas exocrinas. Existen, además, diversas sustancias que pueden reparar la proteína defectuosa y que continúan en estudio
- El diagnóstico temprano, los fermentos pancreáticos, los nuevos antibióticos, el trasplante pulmonar y el seguimiento cuidadoso de estos enfermos en unidades especializadas ha ido cambiando el pronóstico cada vez mejor desde los años 80. Con los futuros tratamientos en investigación el futuro debería ser visto con optimismo.

- **¿Qué son las Unidades de Fibrosis Quística?**

- Hay dos Unidades de Fibrosis Quística de referencia en Andalucía: Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, para Andalucía Occidental, y Hospital Carlos Haya Málaga, para Andalucía oriental. Estas dos Unidades coordinadas con las Unidades secundarias en numerosos hospitales y Atención primaria,

controlarán a los enfermos de Fibrosis Quística para que la evolución clínica de estos enfermos sea la óptima.

- **¿Qué son las Asociaciones contra la Fibrosis Quística?**

- Las asociaciones de padres y enfermos con Fibrosis Quística se dedican a informar sobre la enfermedad, sobre los derechos adquiridos, luchar por nuevas prestaciones y colaborar con el personal sanitario encargado de esta enfermedad con el fin de conseguir juntos mejorar la calidad de vida de las personas con Fibrosis Quística.
- En España hay diversas asociaciones contra la Fibrosis Quística por comunidad autónoma o por provincias, que se unen en una Federación Española contra la Fibrosis Quística:

Federación Española de Fibrosis Quística

C/Duque de Gaeta, 56 -14ª 46022 Valencia. Teléfono 963318200

[fqfederacion@fibrosis.org](mailto:fqfederacion@fibrosis.org)

[www.fibrosisquistica.org](http://www.fibrosisquistica.org)

- Otras direcciones de interés

- Asociación Andaluza de Fibrosis Quística

Teléfono 954705705

[info@fqandalucia.org](mailto:info@fqandalucia.org)

[www.fqandalucia.org](http://www.fqandalucia.org)

- Fundación Sira Carrasco

[www.fundacionfibrosisquistica.org](http://www.fundacionfibrosisquistica.org)

- Página de la fundación americana sobre Fibrosis Quística con información en inglés y castellano

[www.cff.org](http://www.cff.org)

- Dirección de la biblioteca nacional de medicina de USA con información y videos en español e inglés sobre Fibrosis Quística

[www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/tutorials/cysticfibrosisspanish/htm/index.htm](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/tutorials/cysticfibrosisspanish/htm/index.htm)

- Dirección con información sanitaria en español e inglés sobre Fibrosis Quística

[Kidshealth.org/parent/en\\_espanol/médicos/sweat\\_test\\_esp.html](http://Kidshealth.org/parent/en_espanol/médicos/sweat_test_esp.html)

## NOTAS













## GUÍA ASISTENCIAL DE FIBROSIS QUÍSTICA



Mayo 2011