

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

GUÍA DE PRACTICA CLINICA **GPC**

SEDENA

SEMAR

Diagnóstico De **FIBROSIS QUÍSTICA** En La Edad Pediátrica



Evidencias y Recomendaciones

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

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



Av. Paseo de La Reforma #450, piso 13,
Colonia Juárez, Delegación Cuauhtémoc, CP 06600, México, D. F.
www.cenetec.salud.gob.mx

Publicado por CENETEC
© Copyright CENETEC

Editor General
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de intereses y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica el cuadro básico y, en el segundo y tercer nivel, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos, deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud.

Deberá ser citado como: **Diagnóstico De Fibrosis Quística En La Edad Pediátrica**. México: Secretaría de Salud, 2013.

Esta guía puede ser descargada de Internet en: www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html

CIE-10: E84X Fibrosis quística
 GPC: Diagnóstico De Fibrosis Quística En La Edad Pediátrica

AUTORES Y COLABORADORES

Coordinadores:

Sandoval Mex Aidé María	Médico Pediatría	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinador de programas Médicos, División de Excelencia clínica. Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad. Unidad de Atención Médica.
-------------------------	------------------	--------------------------------------	---

Autores :

Boites Velarde Rodolfo	Médico Neumólogo Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social	HGR No.1 Ciudad Obregón, Sonora
Bojorquez Ramos María del Carmen	Médico Gastroenterólogo Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social	Hospital de Pediatría, UMAE CMNO, Guadalajara, Jalisco
Flores Peña Laura Elena	Médico Investigador	Instituto Mexicano Del Seguro Social	Adscrita a la Coordinación de Atención a Quejas y Orientación al Derechohabiente. Área de Investigación Médica
Huicochea Montiel Juan Carlos	Médico Genetista	Instituto Mexicano del Seguro Social	Hospital de Ginecoobstetricia No. 4 UMAE Luis Castelazo Ayala, México DF.
Ramírez Figueroa Jorge Luis	Médico Neumólogo Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social	Hospital de Pediatría, UMAE CMN SXXI, México, DF
Ruiz Gutiérrez Héctor Hernán	Médico Neumólogo Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social	Hospital de Pediatría, UMAE CMNO, Guadalajara, Jalisco
Ruiz Pedraza María Dolores	Médico Neumólogo Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social	Hospital de Especialidades, UMAE 34, Monterrey, Nuevo León
Sandoval Mex Aidé María	Médico Pediatría	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinador de programas Médicos, División de Excelencia clínica. Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad. Unidad de Atención Médica.

Validación interna:

Ojeda Luna Nancy Guadalupe	Médico Neumólogo Pediatra	Hospital Star Médica	Hospital Star Médica, Mérida Yucatán
Zúñiga Vázquez Guillermo	Médico Neumólogo Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México, DF. Hospital de Pediatría, UMAE CMN SXXI, México, DF

ÍNDICE

AUTORES Y COLABORADORES	3
1. CLASIFICACIÓN.....	5
2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA	6
3. ASPECTOS GENERALES	7
3.1 ANTECEDENTES.....	7
3.2 JUSTIFICACIÓN.....	8
3.3 OBJETIVO DE ESTA GUÍA	9
3.4 DEFINICIÓN	9
4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES.....	11
4.1 TAMIZ NEONATAL	12
4.1.2 CARACTERIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS	17
4.2 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	22
4.3 CRITERIOS DE REFERENCIA.....	34
5. ANEXOS.....	36
5.1. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.....	36
5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN.....	37
5.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD	39
5.4 DIAGRAMAS DE FLUJO.....	44
8. AGRADECIMIENTOS	50
9. COMITÉ ACADÉMICO.	51
10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR.....	52
11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	53

1. CLASIFICACIÓN.

Catálogo maestro: IMSS-627-13	
Profesionales de la salud.	Médicos neumólogos, Médicos pediatras, Médicos gastroenterólogo, Médicos genetista
Clasificación de la enfermedad.	E84X Fibrosis quística
Categoría de GPC.	Segundo y tercer nivel de atención
Usuarios potenciales.	Médicos familiares, Médicos pediatras, Médicos neumólogos, Médicos gastroenterólogos, Médicos genetistas
Tipo de organización desarrolladora.	Instituto Mexicano del Seguro Social
Población blanco.	Hombres y Mujeres menores de 16 años
Fuente de financiamiento / patrocinador.	Instituto Mexicano del Seguro Social
Intervenciones y actividades consideradas.	Criterios diagnósticos postnatales Cuadro clínico Pruebas diagnósticas
Impacto esperado en salud.	Diagnóstico oportuno Pruebas diagnósticas eficientes de acuerdo a la condición del paciente Referencia efectiva Mejora del pronóstico y calidad de vida
Metodología^a.	Adopción de guías de práctica clínica: revisión sistemática de la literatura, recuperación de guías internacionales previamente elaboradas, evaluación de la calidad y utilidad de las guías/revisiones/otras fuentes, selección de las guías/revisiones/otras fuentes con mayor puntaje, selección de las evidencias con nivel mayor
Método de validación y adecuación.	Enfoque de la GPC: responder preguntas clínicas mediante la adopción de guías Elaboración de preguntas clínicas. Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia. Protocolo sistematizado de búsqueda: Revisión sistemática de la literatura. Búsquedas mediante bases de datos electrónicas. Búsqueda de guías en centros elaboradores o ó compiladores. Búsqueda en páginas Web especializadas Número de fuentes documentales revisadas: 35 Guías seleccionadas: 5 Revisiones sistemáticas: 4 Ensayos controlados aleatorizados: 0 Otras fuentes seleccionadas: 25
Método de validación	Validación del protocolo de búsqueda: Instituto Mexicano del Seguro Social Método de validación de la GPC: validación por pares clínicos. Validación interna: Instituto Mexicano del Seguro Social Revisión institucional: Validación externa: Verificación final:
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
Registro y actualización	Registro: IMSS-627-13 Fecha de publicación: 21 de Marzo de 2013 Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

PARA MAYOR INFORMACIÓN SOBRE LOS ASPECTOS METODOLÓGICOS EMPLEADOS EN LA CONSTRUCCIÓN DE ESTA GUÍA, PUEDE DIRIGIR SU CORRESPONDENCIA A LA DIVISIÓN DE EXCELENCIA CLÍNICA, CON DOMICILIO EN DURANGO No. 289 Piso 2^a, COL. ROMA, MÉXICO, D.F., C.P. 06700, TELÉFONO 52 86 29 95.

2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA

1. ¿Cuáles son las indicaciones para realizar el tamiz neonatal para la Fibrosis Quística (FQ) y en el escrutinio en los familiares de niños con sospecha/ confirmación de fibrosis quística?
2. ¿Cuáles son los signos y síntomas de la fibrosis quística, de acuerdo a su frecuencia de presentación y grupo etario?
3. ¿Cuál es la ruta diagnóstica (secuencia) recomendada en los niños con sospecha de fibrosis quística?
4. ¿Cuáles son los criterios médicos y paraclínicos para el diagnóstico de certeza de fibrosis quística en la edad pediátrica?
5. ¿Cuáles son los criterios de referencia y contrarreferencia a segundo y tercer nivel de atención de los niños con sospecha clínica de fibrosis quística?
6. ¿Cuál es el asesoramiento genético que debe otorgarse al paciente y familiar con diagnóstico reciente de fibrosis quística?

3. ASPECTOS GENERALES

3.1 ANTECEDENTES

La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad genética que ocasiona más muertes en personas de origen caucásico. A pesar de los avances en el manejo sintomático de los pacientes con FQ, manifestado esto en la calidad de vida y sobrevivencia de los pacientes, en Norte América alrededor de la década de los 70's el promedio de vida era de 8 años, incrementando a 37 años en la actualidad según datos de la Cystic Fibrosis Foundation, en contraste con el promedio de vida de 17 .5 años reportado en nuestro país. Cystic Fibrosis Foundation (CFF por sus siglas en inglés), en contraste con el promedio de vida de 17 .5 años reportado en nuestro país. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation <http://www.cff.org>

En sus inicios la FQ fue diagnosticada erróneamente como neumonía, tos ferina o bronquitis crónica. La enfermedad se conocía con base al folklore irlandés del siglo XV con la frase que decía "Ay de aquel niño que al ser besado en la frente sabe salado, él está embrujado y pronto debe morir". En 1595, Peter Pauw, realizó la autopsia de una niña de 11 años en la cual reportó: "páncreas abultado, cirroso y color blanco brillante". En 1905 Karl Landsteiner narró la asociación en un recién nacido con meconio espeso y fibrosis del páncreas, especulando que ambos fenómenos se produjeron debido a la deficiencia de una enzima. En 1912, Sir Archibald Garrod relató la historia familiar de niños con esteatorrea y que fallecían por bronconeumonía, sugiriendo un posible patrón de herencia recesivo. Guido Fanconi en 1936, fue el primero en usar el término fibrosis quística para describir la combinación de insuficiencia pancreática y enfermedad pulmonar crónica en niños. En 1938, Dorothy Andersen asoció el íleo meconial a FQ, advirtiendo que las lesiones histológicas en el páncreas eran idénticas en ambas condiciones, y describió este trastorno separado de la enfermedad celíaca; en ese año, Blackfan y May describen 35 niños con atrofia y fibrosis del páncreas debido a espesamiento de secreciones y dilatación de ductos y acinos. En 1943, Sydney Farber reconoce a la FQ como una enfermedad sistémica, acuñando el término de "mucoviscidosis".

En 1945, Andersen y Hodges concluyen que la FQ se hereda en forma autosómica recesiva. Paul Di Sant'Agnese asignó valor diagnóstico a los electrolitos en sudor. Di Sant'Agnese PA 1953. En 1958 Shwachman y Kulczycki publicaron su clásica revisión de experiencia con 105 pacientes, el reporte con un mayor número de pacientes publicado hasta esa fecha la cual incluyó descripciones del puntaje clínico, utilizado hasta la actualidad con algunas modificaciones. En 1959, L. Gibson y R. Cooke describieron el método de iontoforesis con pilocarpina para estimulación y recolección del sudor, considerado el estándar para el diagnóstico. Gibson LE1959. Mitchell-Heggs en 1976, reportó los primeros 45 pacientes mayores de 12 años. En 1979 se dispuso del tamiz neonatal mediante la utilización de tripsina inmunorreactiva (IRT). Paul Quinton en 1983, reportó: la impermeabilidad al cloro es la base para la elevación de los electrolitos en el sudor de los pacientes con FQ. Esto se consideró un paso decisivo en la comprensión del defecto básico. En 1989, el grupo de Lap-Chee Tsui identifica y clona el gen de la FQ. Kerem B 1989

Hasta el momento se han identificado más de 1,700 mutaciones, siendo la más frecuente la mutación F508del, tanto en México como en el resto del mundo. Cystic Fibrosis Mutation Database en: [URL:http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/Home.html](http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/Home.html).

En 1980 López Corella reportó 32 casos de FQ en 3,260 autopsias consecutivas practicadas en niños mexicanos, con una incidencia de 1% en el material de autopsia estudiado. López CE1980. En 1989 se describió el perfil clínico de 46 niños mexicanos, el cual fue semejante al descrito en la población infantil de los países desarrollados.

En la década de 1990 se inició la terapia génica y se aprobó por la Food and Drug Administration (FDA) el uso de la alfadornasa recombinante humana Orozco y colaboradores en 2000 reportaron en población mexicana la existencia de 5 nuevas mutaciones. Orozco L 2006. Bobadilla reporto una incidencia en México de 1 en 8,500 recién nacidos con un porcentaje de detección de la mutación F508del del 41.6%. Bobadilla J 2002

Asociado a una mayor sobrevida se ha observado un incremento de comorbilidades asociadas: osteopenia, diabetes mellitus, enfermedad hepática, embarazo, infertilidad, entre otras.

El tamizaje neonatal ha obligado a realizar mayores esfuerzos tanto en las terapias convencionales (farmacológico, nutricional, etc.), como en las más innovadoras (trasplante pulmonar, terapia génica). Actualmente conocemos mejor la base genética de la enfermedad, su defecto fundamental y la fisiopatología de la afección multisistémica. Estos avances se están reflejando en nuevas estrategias terapéuticas de manera que actualmente se puede concebir la posibilidad de corregir el trastorno hereditario.

3.2 JUSTIFICACIÓN

La FQ es una enfermedad hereditaria, con un modelo de herencia autosómica recesiva, multisistémica con evolución crónica, progresiva, incurable y mortal. Afecta principalmente a la raza caucásica; se estima en población europea una incidencia de 1: 2,000 nacidos vivos. En Estados Unidos se estima de 1:1,900 hasta 3,500. En México no existen estudios que determinen la incidencia, sin embargo los estudios genéticos de Orozco y colaboradores demostraron alta heterogeneidad genética en nuestra población, probablemente relacionada a una composición étnica compleja con genes amerindios, caucásicos (hispanos) y negros, así como un patrón genotípico predominante y la identificación de nuevas mutaciones del gen CFTR.

Las manifestaciones clínicas se caracterizan por un amplio espectro, presentes desde los primeros meses de vida con evolución progresiva, causando enfermedad digestiva, hepatobiliar, respiratoria recurrente, afectación nutricional e infertilidad en etapa avanzada de la vida. Guadamuz VR 2008.

El costo de los cuidados médicos de pacientes con FQ, varía de acuerdo al grado de severidad, pero es trascendente, incluso entre pacientes con enfermedad leve.

La Fundación de Fibrosis Quística de los Estados Unidos Norteamericanos en 1996 estimó un costo promedio de 45,000 dólares/paciente/año y estimó un promedio de 314 millones de dólares por año en la atención en salud de la población afectada con FQ. Lieu TA 1999

En países desarrollados la muerte por fibrosis quística en la edad pediátrica es actualmente un evento inusual, el promedio de sobrevida es de 30 años; se prevé que en la siguiente década incremente a los 50 años, con predominio en el género masculino.

Aproximadamente el 90% de la mortalidad y una gran proporción de la morbilidad se asocian a enfermedad pulmonar como resultado de la infección pulmonar crónica. Bell SC 2008

Debido a la complejidad de la FQ en relación a su afectación multisistémica y progresiva se requieren estrategias para una detección oportuna y diagnóstico temprano, en busca de disminuir complicaciones y secuelas, mejorando la calidad de vida y los costos de atención de los pacientes y sus familias.

3.3 OBJETIVO DE ESTA GUÍA

La guía de práctica clínica: Diagnóstico De Fibrosis Quística En La Edad Pediátrica, forma parte de las guías que integrarán el catálogo maestro de guías de práctica clínica, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2007-2012.

La finalidad de este catálogo, es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del primer y segundo niveles de atención, las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre:

1. Promover el tamiz neonatal para fibrosis quística en los recién nacidos para la detección oportuna
2. Determinar el beneficio del escrutinio en los familiares de niños diagnosticados con FQ
3. Definir el cuadro clínico de FQ de acuerdo al grupo etario
4. Establecer la utilidad de los estudios paraclínicos para el diagnóstico de FQ y determinar el estándar de oro para el diagnóstico de FQ
5. Desarrollar la secuencia diagnóstica (ruta diagnóstica) de acuerdo al espectro clínico de la enfermedad
6. Establecer la utilidad, indicaciones y limitaciones del estudio molecular para FQ
7. Proponer criterios de referencia y contra referencia a segundo y tercer nivel de atención de los niños y jóvenes con diagnóstico de certeza o sospecha de FQ
8. Otorgar el asesoramiento genético al pacientes y sus familiares con diagnóstico reciente de fibrosis quística

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3.4 DEFINICIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética autosómica recesiva causada por una mutación en el gen CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) identificado en 1989, ubicado en el cromosoma 7q31.2, incluye 250kb y contiene 27 exones que codifican una proteína de 1,480 aminoácidos y 168kDa.

Este gen codifica para la proteína reguladora de la conductancia transmembranal de FQ formada por 5 dominios: 2 dominios transmembrana (MSD), 2 dominios de unión al ATP (NBD) y 1 dominio regulador (R); con múltiples puntos de fosforilación que regulan el flujo de electrolitos y agua. La alteración en esta función produce una modificación en la cantidad y composición de los fluidos epiteliales dando lugar a una disminución del contenido de agua de las secreciones y consecuentemente espesamiento, las cuales obstruyen los canales por donde se transportan, condicionando un compromiso multisistémico, crónico y progresivo, con manifestaciones secundarias de infección e inflamación con

daño de los aparatos respiratorio, digestivo, reproductivo y de glándulas sudoríparas. Orozco L 2006, Cystic Fibrosis Mutation Database.

La disfunción de la proteína CFTR se produce por distintos mecanismos moleculares con base a los cuales las mutaciones se agrupan **en seis clases de acuerdo al defecto funcional en la proteína en diferentes niveles**: I: Producción II: Procesamiento III: Regulación IV: Transporte de iones (conductancia) V: Cantidades reducidas. Las clases I, II y III se han asociado con enfermedad multiorgánica grave en base a los estudios clínicos. Las clases IV y V parecen conferir una proteína CFTR funcional suficiente que resulta en un fenotipo leve. Existen autores que han propuesto una sexta clase de mutación, por lo que se sugiere agrupar las mutaciones en dos categorías principales: 1^a) Mutaciones que ocasionan que la proteína no pueda situarse en la superficie celular, debido a una biosíntesis disminuida (clase I y V) o debido a un plegamiento defectuoso en el retículo endoplásmico (clase II) 2^a) Mutaciones que producen una proteína que alcanza la superficie celular pero no logran translocar el cloro debido a un defecto en la activación (clase IV) o en la conductancia del canal (clase III). Aquellos casos donde el procesamiento biosintético y la función macroscópica del canal de cloro de algunos productos CFTR truncados parece ser normal, pero la estabilidad biológica de su forma compleja glucosilada madura está reducida dramáticamente, son casos que promovieron la propuesta de una clase VI: mutantes en la estabilidad. Online Mendelian inheritance in Man, OMIM™, McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number { 602421 } : { 4/29/2010 } : URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
Sin embargo, esta clasificación no debe considerarse de forma restrictiva pues algunas mutaciones podrían incluirse ya sea en uno o en dos grupos distintos.

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información obtenida de GPC internacionales, las cuales fueron usadas como punto de referencia. La evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron. Las evidencias en cualquier escala son clasificadas de forma numérica o alfanumérica y las recomendaciones con letras, ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una de las GPC. En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación el número y/o letra representan la calidad y fuerza de la recomendación, las siglas que identifican la GPC o el nombre del primer autor y el año de publicación se refieren a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información como en el ejemplo siguiente:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP, a través de la escala de Braden tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud	2++ (GIB, 2007)

En el caso de no contar con GPC como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de estos estudios fue la escala Shekelle modificada.

Cuando la evidencia y recomendación fueron gradadas por el grupo elaborador, se colocó en corchetes la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación, y posteriormente el nombre del primer autor y el año como a continuación:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
El zanamivir disminuyó la incidencia de las complicaciones en 30% y el uso general de antibióticos en 20% en niños con influenza confirmada	1a [E: Shekelle] Matheson, 2007

Los sistemas para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se describen en el Anexo 5.2.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta guía:

EVIDENCIA



RECOMENDACIÓN



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA



4.1 TAMIZ NEONATAL

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>La mutación más frecuente en la FQ se debe a la pérdida del aminoácido fenilalanina en el codón 508 (F508del). Esta mutación representa alrededor del 70% de los cromosomas FQ en las poblaciones de origen europeo. En México, Orozco y cols, reportaron en 194 cromosomas FQ, la presencia de 19 en estado homocigoto para la delección y 41 en estado heterocigoto compuesto</p> <p style="text-align: right;"> IV (E. Shekelle) <i>Orozco L 2006</i> <i>Orozco L 2000</i> <i>Cystic Fibrosis Mutation Database</i> <i>Borowitz D, 2009</i> </p>

En Australia el escrutinio neonatal o tamiz neonatal establece el diagnóstico de FQ en > de 90%, en las primeras 6 semanas de vida. Los beneficios que se atribuyen a este programa son:



- referencia a un centro especializado de FQ para asegurar un diagnóstico temprano y tratamiento inicial óptimo
- permite a los padres la toma de decisiones con respecto a la planificación familiar
- valoración clínica de comorbilidades
- educación al paciente y a los familiares
- asesoramiento genético

III/IV
(E. Shekelle)

Bell SC 2008
Kerem E 2005

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



- En caso de ser positivo se requiere realizar una segunda determinación a las 2 semanas del resultado inicial ó estudio molecular, si estas pruebas resultan positivas la sensibilidad se reporta entre el 90-95% a favor de FQ

II
(E. Shekelle)

Farrell P 2008



El tamiz neonatal para FQ posee las siguientes características:

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

No es una prueba diagnóstica por lo que un resultado positivo requiere confirmación con pruebas diagnósticas: cloro en sudor o estudio molecular

IV

Farrell P 2008
Colombo C 2011



La detección oportuna por medio del tamiz neonatal describe las siguientes ventajas/desventajas:

- intervención nutricional oportuna con mejoría del pronóstico "sobrevida" desde la lactancia hasta la adolescencia
- sin embargo no se reportan beneficios a largo plazo en la función pulmonar y en la frecuencia de infección por *Pseudomonas aeruginosa*

IIb, III
(E. Shekelle)

Bell SC 2008
Shouthern KW 2009



Consistentemente el tamiz neonatal (TIR) han documentado los beneficios a nivel nutricional y del crecimiento, reportando:

- recuperación en el crecimiento, peso, talla y perímetro cefálico, con mayor probabilidad de ubicarse dentro de rango normal y permanecer sin deterioro hasta la adolescencia

III
(E. Shekelle)
Kerem E 2005



En México, la norma oficial NOM-034-SSAZ-2002, sobre la atención inmediata al neonato con defectos al nacimiento, señala como una acción prioritaria en cualquier unidad de salud de los sectores público, privado o social, la detección de enfermedades como la FQ.

De los defectos al nacimiento se considera prioritaria la atención de la FQ; considerando que a partir de la sospecha del diagnóstico con base al resultado del tamiz neonatal, se debe establecer el diagnóstico confirmatorio.

Punto de Buena Práctica



- Es aconsejable implementar las estrategias para la realización del escrutinio neonatal o tamiz neonatal para FQ, identifica valores altos de TIR en sangre en las primeras 6 semanas de vida del recién nacido/ lactante.
- Esta estrategia posee las ventajas de un diagnóstico temprano y tratamiento eficiente, mejoría del pronóstico, recuperación del crecimiento, consejo genético y educación al paciente.

B, D
(E. Shekelle)
Bell SC 2008
Kerem E 2005
Farrell P 2008
Shouthern KW 2009
Borowitz D, 2009



Se recomienda realizar el tamiz neonatal para FQ en todo recién nacido de término y prematuro por medio de la determinación de Tripsinogeno Inmunoreactivo en sangre. El clínico debe reconocer que la tasa de falsos negativos es < al 5% con una especificidad alta. En caso de ser positiva es preciso confirmar el diagnóstico de FQ.

Considera que la identificación de una mutación en un persona con síntomas sugestivos de FQ también puede conducir a un exceso en el diagnóstico.

C, D
Bell SC 2008
Colombo C 2011
Borowitz D, 2009
Orozco L 2000



- En nuestra institución no se realiza en forma generalizada el tamiz neonatal para FQ (TIR), considerarla como una herramienta para la detección oportuna en el recién nacido.
- En caso de ser positiva es indispensable confirmar el diagnóstico de FQ con determinación de cloro en sudor, recomendado este método por su accesibilidad, costo y factibilidad sobre el estudio molecular.

Punto de Buena Práctica

En nuestro país, a pesar de que la NOM establece como acción prioritaria, la detección de enfermedades como la FQ, este no es llevado a cabo en forma rutinaria.



Se han documentado las limitaciones del tamiz neonatal por medio de tripsina inmunoreactiva (TIR) se señalan:

- estación del año con temperaturas extremas: frío/calor
- lote de reactivo utilizado
- se recomienda un punto de corte flotante, de acuerdo al laboratorio y a sus parámetros
- Niños con peso > a 2,500 kg presentan en promedio valores más altos de TIR (por encima del percentil 95)

I Ib
Kloosterboer M 2009



Tomar en cuenta las condiciones que pueden alterar el resultado del tamiz neonatal para FQ y considerar la repetición de la prueba ante resultados elevados y con las condiciones mencionadas.

Donde el tamiz neonatal se ha introducido, la incidencia es probable que sea más precisa. Esto es sugerido por la relación entre la tasa de incidencia de la enfermedad y la existencia de un programa de tamiz neonatal de FQ.

I Ib
(E. Shekelle)
Kloosterboer M 2009
Colombo C 2011



Los riesgos asociados a un resultado falso positivo del tamiz neonatal para FQ en los niños y sus familiares son:

- riesgos psicosociales
- ansiedad
- sobreprotección

Esto basado en experiencias previas con el tamiz neonatal para fenilcetonuria y en condiciones benignas como hiperbilirrubinemia y soplo cardiaco

IV
CDC MMWR 2004



Se propone la investigación de los hermanos de un paciente afectado con FQ por medio de la determinación de cloro en sudor.

Considerar la probabilidad de heterogeneidad clínica incluso en la misma familia; ante la ausencia de síntomas no excluir el diagnóstico de FQ en los hermanos.

IV
De Boeck K 2006



Dequeker sugiere como parte del asesoramiento genético la realización de estudio molecular a los familiares de los pacientes con FQ en las siguientes circunstancias:

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

IV
Dequeker E 2000



Es aconsejable si se dispone del recurso la realización del tamiz neonatal en todos los recién nacido, como estrategia para la detección oportuna de la FQ considerando el riesgo/beneficio así como las limitantes de la prueba.

Punto de Buena Práctica

4.1.2 CARACTERIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS (ANEXO 1, 2, 3 Y 4)

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E</p> <p>En Australia en su registro anual de sobrevivencia 2003, se reportó a 2,700 individuos con FQ, de los cuales el 53.5% y 46.5% correspondieron al género masculino y femenino respectivamente, con una mediana de edad de 15.2 años.</p> <p>La proporción de quienes llegaron a la edad adulta fue de 41% y 13.6% respectivamente, rebasando los 30 años de edad.</p> <p>En el año 2003, 65 pacientes se diagnosticaron con FQ, más del 80% iniciaron en los primeros 2 meses de vida y 10 pacientes fueron diagnosticados posterior al año de vida.</p>	<p>IV (E. Shekelle) Bell SC 2008</p>
<p>E</p> <ul style="list-style-type: none"> • La media para la edad al diagnóstico en la población con FQ en Estados Unidos es de 5.3 meses (rango intercuartil de 0.7 a 38.0 meses). Esto basado en el diagnóstico de FQ oportuno relacionado al íleo meconial, la atención prenatal, tamiz neonatal, historia familiar y evaluación del recién nacido. • La media para la edad al diagnóstico clínico sobre la base de los signos y síntomas distintos al íleo meconial fue de 14.5 meses (rango intercuartil de 4.2- 65.0 meses) en comparación con 0.2 meses (RIQ 0-0.9 meses) para el íleo meconial y 0.5 meses (RIQ 0-0.9) meses para la evaluación del RN 	<p>IV (E. Shekelle) Kerem E 2005</p>
<p>E</p> <p>En Europa la edad promedio de mortalidad varió entre 9.5 a 27 años, con una incidencia entre 1:1,800 a 1:25,000 en Eslovaquia y Finlandia respectivamente, está marcada variabilidad en la incidencia reportada de FQ probablemente no sólo refleja la frecuencia de mutaciones de FQ en la población, sino también las dificultades en la detección de la enfermedad en muchos países donde no existe el tamiz neonatal para FQ en forma rutinaria.</p>	<p>IV (E. Shekelle) Colombo C 2011</p>

E

Se sugiere una relación entre el número extenso de pacientes diagnosticados y la presencia de *centros especializados de FQ* con el consiguiente incremento en la proporción de pacientes de edad avanzada y el aumento en la mediana de la supervivencia.

- Sin embargo de los 9 países con tasa de incidencia relativamente infrecuente de FQ de (1:5,000) no tenían programa de tamiz neonatal.

IV
(E. Shekelle)
Colombo C 2011

E

Se señala que algunos de los países con un mayor número de *centros especializados de FQ* registran resultados excelentes.

Dinamarca, Holanda, Bélgica, Suecia e Israel todavía no han introducido un programa nacional de tamiz neonatal de FQ, sin embargo, la evidencia de la participación temprana ante manifestaciones iniciales de la enfermedad (pulmonar) y una atención oportuna favorece minimizar los efectos a corto y medio plazo de daño temprano pulmonar.

IV
(E. Shekelle)
Colombo C 2011

E

El diagnóstico sobre la base de los síntomas en los lactantes se asocia a un **riesgo mayor de 2 veces de complicaciones médicas previo al diagnóstico de FQ** en comparación con el diagnóstico de FQ asociado a la detección prenatal

III
(E. Shekelle)
Kerem E 2005

R

El médico de primer contacto debe conocer que la epidemiología de la enfermedad varía de acuerdo a la frecuencia de mutaciones en nuestra población, manifestaciones fenotípicas típicas y atípicas, a la sospecha diagnóstica del profesional de la salud, así como la infraestructura de sistema de salud en relación a la organización para el escrutinio por medio del tamiz neonatal, la disponibilidad y factibilidad del diagnóstico de certeza y asesoría genética, lo cual necesariamente se refleja en diagnósticos más tempranos, mejoría en la calidad y supervivencia de los pacientes.

C, D
Bell SC 2008
Colombo C 2011
Kerem E 2005

E

Las manifestaciones clínicas en el paciente pediátrico pueden variar de acuerdo al grupo etario, y las características fenotípicas de la enfermedad

III/IV
(E. Shekelle)
De Boeck K 2006
Farrell P 2008
Moskowitz SM, 2008



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

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

Estos hallazgos son los más sugestivos de enfermedad.

III/IV
(E. Shekelle)

De Boeck K 2006
Farrell P 2008



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

- Manifestaciones gastrointestinales: Falla para crecer, Hipoproteinemia, Deficiencia de vitaminas liposolubles, Síndrome de obstrucción intestinal distal, Prolapso rectal, Cirrosis biliar, Hipertensión portal, Colelitiasis en niños sin trastorno hemolítico, Colangitis esclerosante primaria, Pancreatitis recurrente
- Manifestaciones sinupulmonares, Infección persistente o recurrente por *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Achromobacter xylooxidans* o *Haemophilus influenzae*, Hemoptisis asociada con enfermedad pulmonar difusa como tuberculosis o vasculitis, tos crónica, aspergilosis broncopulmonar alérgica. Evidencia radiológica de bronquiectasias, atelectasia, sobre distensión o infiltrados persistentes en la radiografía de tórax. Evidencia radiológica de pan sinusitis crónica

Otras: Hipocratismo digital, Osteopenia, Diabetes atípica

IV
(E. Shekelle)

Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis 2011



El conjunto de manifestaciones clínicas de **alta sospecha** deben de orientar al médico al diagnóstico de FQ

C, D

*De Boeck K 2006 Farrell P 2008
Moskowitz SM, 2008*



Las manifestaciones clínicas de **baja sospecha, recurrentes ó con evolución tórpida** deben de orientar al médico de primer contacto y especialistas al diagnóstico de fibrosis quística.

C, D

*De Boeck K 2006 Farrell P 2008
Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis 2011*

La experiencia en países europeos sugiere una mejoría en la incidencia y sobrevida de los pacientes diagnosticados con FQ y la presencia de *centros especializados de FQ*, esto a pesar de un programa de tamiz neonatal en forma rutinaria, por lo que es necesario considerar la integración de estos grupos multidisciplinarios.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad pulmonar en FQ son variables con respecto a la edad de inicio, intensidad y forma de presentación.

Las presentaciones típicas de **FQ de acuerdo a la edad** de inicio son:

- Los niños afectados rara vez manifestarán síntomas respiratorios durante el periodo de recién nacido, sin embargo < de 6 meses de edad pueden presentar taquipnea, sibilancias, incremento del trabajo respiratorio, sobre distensión del tórax, atelectasias y tos intermitente
- Lactantes pueden presentar enfermedad sinupulmonar crónica y síndrome de mala absorción por insuficiencia pancreática y desnutrición secundaria
- La insuficiencia pancreática puede desarrollarse en cualquier etapa de la vida. En el 85% de los casos esta es demostrable en el primer año de vida, con evolución progresiva

IV

Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis 2011



La mayoría de los niños con FQ inicia los síntomas durante el primer año de vida, algunos pueden manifestarla en la edad preescolar, con desnutrición en diversos grados, cambios progresivos en la apariencia de las evacuaciones, prolapso rectal o síndrome de obstrucción intestinal distal, reflejando el inicio de la insuficiencia pancreática



- El reconocimiento clínico temprano de la FQ con base en el cuadro clínico es deseable pero difícil debido a que la mayoría de los **síntomas son inespecíficos** para FQ.
- Se debe recordar que las manifestaciones clínicas son una evolución en continuo de la enfermedad.
- Consecuentemente los niños afectados a menudo son diagnosticados inicialmente como alergia a los alimentos, enfermedad celiaca, asma y bronquitis

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

IV
CDC MMWR 2004



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

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

IV
De Boeck K 2008



Considerar el amplio espectro clínico de la FQ, tomando en cuenta la edad de inicio de síntomas, cuadros atípicos, sospechar en el niño con evolución recurrente y tórpida de enfermedad respiratoria y gastrointestinal, FQ al descartar enfermedades más frecuentes.

Las complicaciones de la enfermedad son 2 veces más frecuentes previo al diagnóstico de FQ

D
Clinical Guidelines: Care of
Children with Cystic
Fibrosis 2011
CDC MMWR 2004



Considerar la presentación atípica de FQ, que puede dar manifestaciones **clínicas leves** o sin manifestaciones multisistémicas y generalmente se presenta en etapas tardías de la infancia.

D
De Boeck K 2008

4.2 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS (ANEXO 5, 6 Y 7)

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p data-bbox="261 772 415 926">E</p> <p data-bbox="443 485 1078 688">La titulación de cloro en sudor por el método de Gibson-Cooke/iontoforesis cuantitativa, ha sido considerada como el estándar de oro, y cuando se realiza en forma correcta, es extremadamente confiable hasta un 95% de sensibilidad en la confirmación de FQ.</p> <ul data-bbox="492 705 1078 1016" style="list-style-type: none"> • En todos los neonatos asintomáticos con tamiz neonatal positivo para FQ, deberá realizarse cloro en sudor a partir de las 2 semanas de vida y con un peso > 2 kg • En recién nacidos sintomáticos se puede realizar el estudio de sudor aproximadamente a las 48 hr de vida, si es posible coleccionar una muestra de sudor adecuada. 	<p data-bbox="1230 789 1305 821">III, IV</p> <p data-bbox="1101 825 1313 856"><i>Baumer JH, 2003</i></p> <p data-bbox="1101 858 1300 890"><i>Farrell PM 2008</i></p>
<p data-bbox="261 1446 415 1600">E</p> <p data-bbox="443 1024 1078 1228">Una muestra adecuada es de 75 a 100 mg de sudor obtenido por el método Gibson-Cooke, determinación de cloro < 40 mmol/L descarta el diagnóstico; un resultado 40-60 mmol/L de cloro es dudoso y resultados > 60 mmol/L en 2 determinaciones distintas confirman el diagnóstico</p> <p data-bbox="443 1278 1078 1482">Recientes consensos, European Cystic Fibrosis Society y la Cystic Fibrosis Foundation de Estados Unidos recomienda como la única prueba de sudor <i>aceptable para la confirmación diagnóstica de FQ</i>, es la prueba cuantitativa por iontoforesis con pilocarpina "Gibson-Cooke/iontoforesis cuantitativa". Recolectando la muestra por 2 procedimientos validados:</p> <ul data-bbox="492 1562 1078 1709" style="list-style-type: none"> • Papel de filtro o gasa pre pesada (75 mg mínimo) • Método Macroduct mediante un disco cóncavo y tubo de espiral plástico (15 µl) <p data-bbox="443 1713 1078 1810">En ambos casos se debe realizar la determinación de la concentración de cloro con un cloridómetro para micro muestras mediante coulombimetría</p>	<p data-bbox="1255 1495 1284 1526">IV</p> <p data-bbox="1101 1530 1403 1562"><i>Barrio-Gómez de Agüero</i></p> <p data-bbox="1101 1564 1211 1596"><i>MI 2009</i></p>

E

Los documentos publicados son consistentes en sugerir que a pesar de la disponibilidad de las pruebas genéticas, la cuantificación de cloruro en sudor por iontoforesis con pilocarpina se considera el **estándar de oro** para el diagnóstico de FQ. Por lo tanto, el desempeño apropiado de la prueba del sudor es vital para la función de los centro especializados de FQ.

IV
(E. Shekelle)
Legrys VA, 2007

E

Se considera que la Prueba del sudor debe estar disponible al menos 2 días a la semana, así como el tiempo de espera para la programación de las pruebas de rutina debe ser inferior a 2 semana.

La disponibilidad adecuada de la prueba de sudor es crítico para proporcionar un diagnóstico oportuno y disminuir la ansiedad en los padres.

IV
(E. Shekelle)
Legrys VA, 2007

E

No es apropiado realizar la prueba del sudor usando:

- La colocación de un solo parche o un electrodo (cloruro) directamente en la piel del paciente
- Medición única de potasio o de sodio.
- Cuantificación única de la osmolalidad
- Prueba de Conductividad incluyendo método **Wescor Macroduct** (Sweat Chek o Nanoduct Wescor, Logan)
- Cualquier otra prueba (**no cuantitativa**).

IIB, IV
(E. Shekelle)
Legrys VA, 2007
Baumer JH, 2003

R

La titulación de cloro en sudor por el método de **Gibson-Cooke/iontoforesis cuantitativa**, ha sido considerada como el estándar de oro, y cuando se realiza en forma correcta, confirmatorio de FQ.

La muestra adecuada es de 75 a 100 mg de sudor obtenido por el método Gibson-Cooke, para su evaluación considerar los siguientes valores:

- determinación de cloro < 40 mmo/L descarta el diagnóstico
- resultado 40-60 mmol/L de cloro es dudoso **resultados > 60 mmol/L en 2 determinaciones distintas confirman el diagnóstico**

B, C, D
Baumer JH, 2003
Farrell PM 2008
Barrio-Gómez de Agüero MI 2009
Legrys VA, 2007

R

La experiencia con métodos diferentes al **estándar de oro** han demostrado que no son adecuados para el diagnóstico de FQ, sin embargo, por consenso se ha aprobado utilizar la prueba en sudor por el método **de conductividad, Wescor Macroduct** como escrutinio en los centros clínicos, como los hospitales, utilizando el criterio de:

individuo con resultado de conductividad en sudor de 50mmol / L, debe ser remitidos a un centro de atención de FQ que disponga de la prueba cuantitativa de cloruros en sudor.

D
(E. Shekelle)
Legrys VA, 2007

E

Considerar en la técnica de recolección de la muestra de sudor para la cuantificación de cloruro por iontoforesis con pilocarpina:

- El sudor se estimula y se obtiene de la parte inferior del brazo o muslo del paciente.
- Sortear las áreas de inflamación, erupción o heridas para prevenir la contaminación de la muestra con líquido seroso o sangre

Evitar que los electrodos de la iontoforesis atraviesen el área cardíaca (tórax).

IV
(E. Shekelle)
Legrys VA, 2007

E

Los factores que influyen en la recolección del sudor incluyen la edad, peso, raza, condición de la piel, y sistema de colección. Por ejemplo, los bebés < 2,000 gramos, < 38 semanas de gestación o afro-americanos tienen una mayor probabilidad de producir una muestra insuficiente.

Se ha reportado una mayor tasa de fracaso con el método Macroduct en comparación con la recolección por medio de gasa.

Generalmente los errores en los resultados se deberá a:

- Inadecuada colección del sudor
- Falta de un aseo adecuado de la piel
- Por evaporación o concentración de la muestra durante su recolección
- Error en el pesaje de transportación o manipulación inadecuada

Peso incorrecto en la muestra de sudor o en el análisis de los electrolitos

IV
(E. Shekelle)
Legrys VA, 2007
Ministerio de Salud 2007
Ortigosa L 2007



Es importante explicar adecuadamente la prueba del Tamiz neonatal con antelación, incluyendo lo que motiva la misma, con el apoyo por escrito por medio de una Hoja de Consentimiento informado.

IV
Baumer JH, 2003



Considerar en la Prueba de cuantificación de cloruros en sudor:

- puede ser realizada después de 2 semanas de edad en niños de >3 kg, se encuentren hidratados y sin enfermedad sistémica significativa
- En recién nacidos a término, la cuantificación de sodio y cloruro de sudor puede ser elevada en los primeros 7 días, especialmente durante las primeras 48 horas
- Se debe retrasar la Prueba de sudor en los niños con edema o con esteroides sistémicos

III
Baumer JH, 2003



Para los valores de corte del tripsinógeno inmunorreactivo en el tamiz neonatal para FQ considerar la posibilidad de valores fluctuantes, en lugar de fijos, tomando en cuenta la base de las variaciones estacionales y el lote del reactivo observado. Diersos protocolos que evalúan el tripsinógeno inmunorreactivo han identificado su baja sensibilidad lo cual no optimizar la detección de pacientes con FQ.

IV
Kloosterboer M 2009



- El grupo interdisciplinario debe considerar las ventajas del manejo en clínicas especializadas en pacientes con FQ y reconocer que todo individuo con resultados positivos deben ser confirmados con la repetición de la Prueba de cuantificación de cloruros en sudor en otro momento u otra prueba diagnóstica de la FQ de la que se disponga.
- Sólo los brazos o las piernas deben ser utilizados como sitios de recolección.
- Ante posibles errores en los resultados de la muestra considera insuficiencia de las muestras, edad y peso del paciente, así como las indicaciones del fabricante la muestra y el control de calidad de la institución.

C, D
(E. Shekelle)
Legrys VA, 2007
Ministerio de Salud 2007
Ortigosa L 2007
Baumer JH, 2003



- Como cualquier otro procedimiento diagnóstico invasivo se debe informar a los padres y/o tutores riesgos y beneficios de las pruebas a realizar así como firmar la Hoja de Consentimiento Informado.

Punto de Buena Práctica

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

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

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



IV

Farrell P 2008

Para el diagnóstico de certeza de FQ, es necesario **confirmar**, ante prueba cuantitativa de cloruro en sudor positiva repetir en un tiempo diferente o:

- confirmar por la identificación de 2 mutaciones conocidas para fibrosis quística (CFTR)
- o resultados anormales de diferencia de potencial de membrana nasal in vivo (DPN), (estudios electrofisiológicos del epitelio nasal)
- ***Todos los resultados dudosos de prueba del sudor se debe repetir.***
- Se sugiere que las pruebas limitrofes de sudor en pacientes identificado por tamiz neonatal repetirse dentro de 1 a 2 meses.
- Si las pruebas repetidas permanecen limitrofes, auxiliar pruebas tales como la determinación del genotipo, la evaluación de la función pancreática, microbiología del tracto respiratorio, urogenital y la evaluación pueden auxiliar
- Los pacientes con pruebas de sudor limitrofes debe ser supervisado por problemas respiratorios y estado nutricional
- Pruebas de cloruro en el sudor también debe ser repetida en pacientes con CF confirmó que no siguen a la espera curso clínico.

Análisis CFTR mutación se puede realizar como una confirmación de un resultado anormal de la prueba de sudor. Sin embargo, debido muchas mutaciones no son detectadas por paneles de mutación típicas utilizada para el cribado CF, sudor repetir la prueba de cloruro es a menudo requerido para la confirmación diagnóstica.

La mayoría de los errores en los resultados se deberá:

- Inadecuada colección del sudor
- La piel no se limpió en forma correcta
- Por evaporación o concentración de la muestra durante su recolección o pesaje de transportación o manipulación inadecuada
- Errores en el peso de la muestra de sudor o en el análisis de los electrolitos

Existen otros factores que pueden alterar los resultados de la titulación de cloruros en sudor, medicamentos, enfermedades, entre otros (ver anexo

E

IV

(E. Shekelle)

Legrys VA, 2007

E

IV

Ministerio de Salud 2007

Ortigosa L 2007



Cuando la determinación del nivel de cloro en sudor sea ***persistentemente negativas y/o dudosa***, es necesario fundamentar el diagnóstico de FQ mediante pruebas alternativas y considerar las posibilidades de error en la toma y proceso de la muestra.

Todos los resultados dudosos de prueba del sudor se debe repetir.

D
 Ministerio de Salud 2007
 Ortigosa L 2007
 Farrell P 2008
 Legrys VA, 2007



Diversos autores han descrito 3 pruebas para el diagnóstico de FQ:

- Determinación de Cloro en sudor: por las siguientes técnicas Método Gibson - Cooke y por el Método Conductometría
- Estudio Molecular

Diferencia de Potencial de Membrana Nasal (DPM)

Punto de Buena Práctica



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

Alternativamente puede utilizarse la conductividad con los siguientes valores de referencia:

- Valores < 75 mmol/l excluyen el diagnóstico
- valores entre 76 y 89 mmo/lL deben ser considerados como dudosos
- considerar confirmatorio de FQ > 90 mmol/l

Los protocolos de diagnóstico recomiendan determinar la concentración de cloro por el método clásico Gibson-Cooke, siempre que la conductividad sea > 50 Mmol/L, previo al diagnóstico definitivo

III
 Farrell PM 2008



Considerar ante la falta de disponibilidad de la determinación de cloro por el método Gibson-Cooke, la **cuantificación de cloro en sudor por conductometría Macroduct Wescor.**

En el IMSS se cuenta con este método, ***reconocer que es un método de escrutinio, por lo que se requiere la prueba estándar*** para un diagnóstico definitivo.

Punto de Buena Práctica



En los centros donde solo se cuente con el método de Macroduct Wescor, se debe considerar como un método de escrutinio. Se distingue como una alternativa accesible, menos laboriosa y de menor costo de determinación de cloro en sudor mediante el sistema de conductividad.

Punto de Buena Práctica



- El 99% de los sujetos homocigotos F508del/F508del para el gen de FQ, tienen concentraciones de cloro > 60 mmol/L

2 % de los pacientes con FQ presentan un cuadro atípico con niveles de cloro en sudor normales

IV
Orozco L 2000
Orozco L 2006



El Colegio Americano de Genética Médica menciona que un tamizaje poblacional con estudio molecular debe incluir la realización de un panel con al menos 25 mutaciones y 6 polimorfismos.

Se han descrito diferentes tipos de mutaciones:

- con sentido equivocado 40.22%
- cambio en el marco de lectura 16.54%
- cambios en el sitio de splicing en 12,48%
- sin sentido 9.11%
- inserciones/delecciones en el marco de lectura 2%
- inserciones/delecciones grandes 1.92%
- mutaciones en el promotor 0.46%
- variaciones en la secuencia que no predicen que causen enfermedad 13.81%
- desconocidas 2.67%
- Son eventos excepcionales las mutaciones de novo y la disomía uniparental de un cromosoma 7 que porten una mutación

IV
Grody W 2001
Cystic Fibrosis Mutation Database



Las indicaciones por consenso para el **estudio molecular** de FQ:

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

Detección de portadores en individuos con historia familiar positiva

IV
Dequeker E 2000

E

El estudio molecular puede ser utilizado para:

- confirmar el diagnóstico
- asesoramiento genético
- predictivo de ciertas características fenotípicas (insuficiencia pancreática)
- estudio complementario al tamizaje neonatal para aumentar su sensibilidad
- protocolos de investigación

La imposibilidad de identificar mutaciones relacionadas con FQ en un paciente con manifestaciones clínicas, no descarta el diagnóstico.

IV
Langfeldner-Schwinde
2005

E

- **El diagnóstico de FQ se confirma:** Al identificar la misma mutación en cada uno de los alelos ejemplo: F508del/F508del, con dos mutaciones relacionadas con FQ una en cada uno de los alelos, ejemplo: F508del/G542X. Para confirmar el diagnóstico de FQ es necesario demostrar **el gen CFTR mutado en ambos alelos** (en estado homocigoto o heterocigoto compuesto) Ver anexo 3
- **La FQ se descarta:** Se identifica una mutación en uno de los alelos y se excluye por completo una mutación relacionada a FQ en el otro alelo, este paciente se considerará como **portador**.

La FQ no se descarta: No es posible identificar una o las dos mutaciones presentes en un paciente con manifestaciones clínicas, por no contar con un panel que abarque el número suficiente de mutaciones de acuerdo al origen étnico

III, IV
Havasi V 2010
Castellani C 2008
Comeau A 2007



- La relación entre el genotipo y el fenotipo es sumamente compleja.
- El genotipo permite predecir el fenotipo pancreático, sin embargo no permite predecir la gravedad de la enfermedad pulmonar ni la presencia de hepatopatía.
- El fenotipo caracterizado por ausencia congénita bilateral de conductos deferentes parece estar influenciado por la presencia de polimorfismos en genes modificadores del efecto de la mutación en CFTR.
- Estos hechos sugieren un componente ambiental adquirido de la disfunción orgánica, o bien, la presencia de genes modificadores, algunos de los cuales se han identificado y pueden contribuir al fenotipo de la enfermedad otorgándole **expresividad variable** (ver anexo 4 Suficiente/insuficiente

III, IV
Havasi V 2010
Castellani C 2008
Comeau A 2007
Moskowitz SM, 2008



- En algunas familias con identificación de solo una mutación o ninguna, el análisis de segregación de marcadores polimórficos no patogénicos puede proveer de información adicional para identificar genes de enfermedad.
- El diagnóstico de FQ está basado en un **fenotipo consistente más prueba de disfunción en el canal CFTR** (concentración anormal de cloro en sudor o diferencia en el potencial nasal), o la identificación de dos mutaciones en trans que causan enfermedad.

IV
Castellani C 2008
Moskowitz SM, 2008



- El estudio que confirma el diagnóstico de FQ es la determinación de cloro en sudor considerado como "estándar de oro"; en el caso en que se cuente con estudios moleculares realizarlo; es necesario recordar que la sensibilidad del estudio molecular está en relación directa con el número de mutaciones estudiadas.

III, IV
Castellani C 2008
De Boeck K 2006
Domingo-Ribas 2006



- El estudio molecular auxilia en confirmación diagnóstica de FQ, en el asesoramiento genético al individuo y su familia así como predictivo de ciertas características fenotípicas por ejemplo: insuficiencia pancreática

C, D
Dequeker E 2000
Grody W 2001
Langfeldner-Schwinde 2005
Domingo-Ribas 2006



- Para confirmar el diagnóstico de FQ es necesario **identificar el gen CFTR mutado en ambos alelos** (homocigoto / heterocigoto compuesto).
- La identificación de una mutación en uno de los alelos y la exclusión de una mutación relacionada con FQ en el otro alelo descarta la enfermedad y solamente identifica al individuo como **portador**.
- Sin embargo hay ocasiones en que no es posible identificar una de las mutaciones, en este caso tendrá que establecerse el diagnóstico mediante otras pruebas moleculares de disfunción del CFTR.

D
De Boeck K 2006
Moskowitz SM, 2008
Castellani C 2008
Orozco L 2000
Orozco L 2006



- La sensibilidad del estudio molecular está en relación directa con el número de mutaciones estudiadas.
- La imposibilidad de identificar mutaciones relacionadas con FQ en un paciente con manifestaciones clínicas no descarta el diagnóstico
- Se considera como estudio complementario al tamizaje neonatal para aumentar su sensibilidad

C, D
Havasi V 2010
Castellani C 2008
Comeau A 2007



- Es necesario desarrollar paneles de mutaciones de acuerdo a las características genéticas de nuestra población a un bajo costo, que permitan aumentar la sensibilidad del estudio y de esta forma conocer mejor el comportamiento y las características epidemiológica

Punto de Buena Práctica



- El grupo que elaboró esta guía recomienda de acuerdo al juicio clínico, expectativa de los familiares y disponibilidad del recurso, realizar en los hermanos y padres del paciente con diagnóstico confirmado de FQ el estudio molecular ó cuantificación de cloro en sudor.
- Si se solicita la determinación del estado de portador en los hermanos, considerar su envío a genética para la realización de estudio molecular y asesoramiento genético, en caso de no contar con el recurso realizar electrolitos en sudor, en ambas pruebas considerar sus limitaciones

Punto de Buena Práctica



El estudio de la diferencia de potencial de membrana nasal in vivo (DPN), se basa en la regulación de la composición del líquido que recubre la vía aérea mediante el transporte activo de iones, específicamente Cl y Na, en el epitelio respiratorio, incluyendo el nasal, este transporte de iones genera una diferencia de potencial eléctrico transepitelial, el cual puede ser medido in vivo.

- La DPN es una prueba sensible de transporte de electrolitos que puede ser utilizada como apoyo diagnóstico, sobre todo en casos no clásicos o atípicos, o exclusión en pacientes con alta sospecha de FQ, sobre todo cuando los niveles de cloruros en sudor son indeterminados y de análisis genético revelado
- Para la realización de la DPN se requieren dos electrodos conectados a un voltímetro de alta resistencia, uno colocado sobre la mucosa nasal del cornete inferior, y otro sobre la piel del antebrazo.

III, IV

*De Boeck K 2006**Domingo-Ribas 2006*

- *Un valor negativo inferior a - 40 mV se considerará patológico.* Los valores obtenidos en sujetos sanos nunca sobrepasan un valor de - 30 mV.
- Se requieren dos determinaciones anormales de DPN registradas en dos días alternos para aceptar la disfunción de la CFTR.
- Pueden observarse falsos negativos cuando la integridad del epitelio esta alterado.

III, IV

*De Boeck K 2006**Domingo-Ribas 2006*

No realizarse en recién nacidos < 48 horas de vida



- Sin embargo, la técnica de DPN es compleja, ya que requiere tiempo, personal capacitado y cooperación del paciente, esta se realiza principalmente en centros de investigación, lo que la hace de difícil acceso.

C, D

*De Boeck K 2006**Domingo-Ribas 2006*

- En el IMSS no se realiza en forma rutinaria la DPN este recurso diagnóstico es poco factible debido a su uso en protocolos de investigación. Es necesario conocer los riesgos/beneficios de cada una de las pruebas diagnóstica para la confirmación de los casos de FQ.

Punto de Buena Práctica

4.3 CRITERIOS DE REFERENCIA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<div data-bbox="256 764 409 919" style="background-color: #4a7ebb; color: white; border-radius: 10px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto 10px auto;">E</div> <ul style="list-style-type: none"> • A partir de la década de los 60's se iniciaron los programas de manejo de pacientes con FQ en reino unido, USA y Australia. Esto ha favorecido mejoría en la sobrevida con un incremento en el número de adultos con FQ, lo que ha genera la necesidad de <i>centros de cuidados</i>, conviniendo que estos centros mejoran el pronóstico debido al manejo multidisciplinario. • Diversos estudios han reportado ventajas en términos de sobrevida, así como preservación de función pulmonar y estado nutricional de pacientes con FQ manejado en estos centros especializados 	<p>IV (E. Shekelle) <i>Bell SC 2008</i> <i>Colombo C 2011</i></p>
<div data-bbox="256 1180 409 1335" style="background-color: #4a7ebb; color: white; border-radius: 10px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto 10px auto;">E</div> <ul style="list-style-type: none"> • En Australia se han desarrollado centros de referencia en hospitales de tercer nivel, los cuales concentran expertos y experiencia en el cuidado de los pacientes con FQ, con el objetivo de incrementar la sobrevida, mejorar la calidad de vida y favorecer la independencia 	<p>IV (E. Shekelle) <i>Bell SC 2008</i> <i>Colombo C 2011</i></p>
<div data-bbox="256 1430 409 1585" style="background-color: #70ad47; color: white; border-radius: 10px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto 10px auto;">R</div> <p>Es recomendable que en los paciente con diagnóstico de sospecha de FQ por clínica ó diagnóstico confirmado por determinación de cloro en sudor, se refiera a un <i>centro especializado</i> ó a un tercer nivel para su <i>manejo multidisciplinario</i></p>	<p>D <i>Bell SC 2008</i> <i>Colombo C 2011</i></p>
<div data-bbox="256 1680 409 1835" style="background-color: #e69138; color: white; border-radius: 10px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto 10px auto;">✓</div> <p>Todo paciente con sospecha clínica de FQ que requiera prueba confirmatoria de "determinación de cloro en sudor" canalizar a unidad correspondiente que disponga del recurso</p>	<p>Punto de Buena Práctica</p>



En el caso de pacientes con diagnóstico confirmado de FQ con madre gestante al diagnóstico enviar a clínica de embarazo de alto riesgo para diagnóstico prenatal, en caso de ser factible.

Punto de Buena Práctica



En nuestra institución no se realiza en forma generalizada el tamiz neonatal para FQ, sin embargo se debe considerar como una herramienta para la detección oportuna en el recién nacido.

Punto de Buena Práctica



Es necesario reflexionar las ventajas del asesoramiento genético en los padres y hermanos de un caso confirmado de FQ, por lo que es indispensable su envío a genética.

Punto de Buena Práctica

5. ANEXOS

5.1. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

Diagnóstico De Fibrosis Quística En La Edad Pediátrica. La búsqueda se realizó en los sitios específicos de Guías de Práctica Clínica, la base de datos de la biblioteca Cochrane y PubMed.

Criterios de inclusión:

Documentos escritos en idioma inglés o español.
Publicados durante los últimos 5 años.
Documentos enfocados a diagnóstico o tratamiento.

Criterios de exclusión:

Documentos escritos en idiomas distintos al español o inglés.

Estrategia de búsqueda

Primera etapa

Esta primera etapa consistió en buscar guías de práctica clínica relacionadas con el tema:

Diagnóstico De Fibrosis Quística En La Edad Pediátrica Diagnóstico

1. La búsqueda fue limitada a humanos, documentos publicados durante los últimos 5 años, en idioma inglés o español, del tipo de documento de guías de práctica clínica y se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizó el término MeSh: Cystic Fibrosis cystic fibrosis gene: genetic analysis, Cystic Fibrosis Newborn Screening, Cystic Fibrosis Mutation, Guideline, Classification, diagnosis, epidemiology, se limitó a la población de hombres y mujeres menores de 16 años de edad. De la estrategia de búsqueda dio 42 resultados, de los cuales se utilizaron guías por considerarlas pertinentes y de utilidad en la elaboración de la guía:
 - Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis 2011. Alexander S, Alshafi K, Balfour-Lynn I, Buchdahl R, Beresford F, Bossley C, Bridges N. <http://www.rbht.nhs.uk/>
 - Castellani C. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* 2008; 7(3): 179–196.
 - Centers for Disease Control and Prevention. Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *MMWR* 2004; 53:1-44
 - Legrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ. Diagnostic Sweat Testing: The Cystic Fibrosis Foundation Guidelines *The Journal Of Pediatrics* 2007(July): 85-89
 - De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, Sinaasappel M. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006; 61:627-35.

Segunda etapa

Una vez que se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica en PubMed y al haberse encontrado pocos documentos de utilidad, se procedió a buscar guías de práctica clínica en sitios Web especializados.

Tercera etapa

Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas en la biblioteca Cochrane relacionadas con el tema, se obtuvieron 4 Revisiones Sistemáticas, de las cuales se consideraron por contar con información relevante para la elaboración de la guía.

5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Criterios para gradar la evidencia

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderados por Gordon Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster de Canadá. En palabras de David Sackett, “la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales” (Evidence-Based Medicine Working Group 1992, Sackett DL et al, 1996).

En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible -la evidencia- para aplicarla a la práctica clínica (Guerra Romero L, 1996)

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información disponible según criterios relacionados con las características cualitativas, diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC (Jovell AJ et al, 2006)

Existen diferentes formas de gradar la evidencia (Harbour R 2001) en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (Guyatt GH et al, 1993). Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

A continuación se presentan las escalas de evidencia de cada una de las GPC utilizadas como referencia para la adopción y adaptación de las recomendaciones.

LA ESCALA MODIFICADA DE SHEKELLE Y COLABORADORES

Clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	A. Directamente basada en evidencia categoría I
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59

5.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD

ANEXO 1

Entidades que deben de hacer sospechar el diagnóstico de fibrosis quística
Recién nacidos y lactantes menores
Íleo meconial
Síndrome colestásico neonatal
Síndrome de edema, anemia y desnutrición
Esteatorrea, síndrome de malabsorción
Incremento ponderal inadecuado
Vómitos recurrentes
Lactantes
Tos y/o sibilancia recurrente o crónica que no mejora con tratamiento
Neumonía recurrente o crónica
Diarrea persistente
Retardo en el crecimiento
Prolapso rectal
Sabor salado de piel
Hiponatremia e hipocloremia crónica
Historia familiar de FQ o muerte en lactantes o hermanos vivos con síntomas sugerentes
Preescolar
Tos crónica con o sin expectoración purulenta, sin respuesta a tratamiento
Sibilancias crónicas o recurrentes inexplicables, sin respuesta a tratamiento
Incremento deficiente de peso y talla
Dolor abdominal recurrente
Prolapso rectal
Invaginación intestinal
Diarrea persistente
Hipocratismo digital
Hiponatremia e hipocloremia crónica
Hepatomegalia o enfermedad hepática inexplicada
Pólipos nasales
Escolares
Síntomas respiratorios crónicos inexplicados
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> en secreción bronquial
Sinusitis crónica, pólipos nasales
Bronquiectasias
Diarrea persistente

Síndrome de obstrucción intestinal distal
Pancreatitis
Prolapso rectal
Hepatomegalia o enfermedad hepática inexplicada
Adolescentes y Adultos
Enfermedad pulmonar supurativa crónica e inexplicada
Hipocratismo digital
Dolor abdominal recurrente
Pancreatitis
Síndrome de obstrucción intestinal distal
Cirrosis e hipertensión portal
Retardo en el crecimiento
Esterilidad masculina con azoospermia
Disminución de la fertilidad en mujeres

Modificado de Farell, P 2008 adaptado de Rosenstein B.

ANEXO 2

Características fenotípicas consistentes con el diagnóstico de fibrosis quística
Enfermedad sino pulmonar crónica
Colonización/infección persistente con patógenos característicos, incluyendo : <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (mucoide y no mucoide), <i>Haemophilus influenzae</i> no tipificable y <i>Burkholderia cepacia</i>
Tos crónica y producción de esputo
Anormalidades persistentes en la radiografía de tórax (bronquiectasias, atelectasias, infiltrados, sobre distensión)
Obstrucción aérea con sibilancias y atrapamiento de aire
Evidencia de obstrucción en las pruebas de función respiratoria
Anormalidades radiológicas/topográficas de los senos paranasales, pólipos nasales
Acropaquias (hipocratismo digital)
Anormalidades gastrointestinales y nutricionales
Intestinales: íleo meconial (10-15%), síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID), prolapso rectal (25%)
Pancreáticas: insuficiencia pancreática (85-90%), pancreatitis recurrente
Hepáticas: enfermedad hepática crónica con evidencia clínica o histológica de cirrosis biliar focal o cirrosis multilobular
Nutricionales: desnutrición proteico calórica (50%), hipoproteinemia y edema; complicaciones secundarias a deficiencia de vitaminas liposolubles
Síndromes perdedores de sal: depleción aguda de sal, alcalosis metabólica
Anormalidades urogenitales masculinas con azoospermia obstructiva

Modificado de Farell, P 2008 adaptado de Rosenstein B.

ANEXO 3 Correlación Genotipo/Fenotipo

Correlación Genotipo-Fenotipo.		Rango de fenotipos.
Primer alelo	Segundo alelo (u homocigoto)	
Clásico* (ej.: F508del)	Clásico	Clásico >> no clásico
Leve* (ej. A455E)	Clásico o leve	No clásico > clásico
R117H/5T	Clásico o leve	No clásico > clásico
R117H/7T	Clásico o leve	Mujer asintomática o ACCD > no clásico
5T/TG13 o TG12	Clásico o leve	ACCD o no clásico CF >> portador asintomático
5T/TG11	Clásico o leve	Asintomático > ACCD
7T o 9T	Clásico o leve	Asintomático
7T o 9T	7T o 9T	Asintomático

ACCD Ausencia congénita de conductos deferentes.

*Clásico se refiere a mutaciones clase I, II y III; leve se refiere a las clases IV y V

Modificado de Moskowitz SM, Chmiel JF, Stern DL. Et al. Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders. Genet Med. 2008 December ; 10(12): 851-868.

ANEXO 4 CORRELACION GENOTIPO/FENOTIPO FQ CON FUNCION PANCREATICA

Mutaciones en el gen CFTR asociadas consistentemente con fenotipos con insuficiencia y suficiencia pancreática.		
Insuficiencia pancreática.		Suficiencia pancreática.
F508del	Y122X	R117H
G542X	1898+5G>T	R347P†
G551D	3120+1G>A	3849+10kbC>T
N1303K	E822X	A455E
W1282X	2751+2T>A	R334W†
R553X	296+1G>C	G178R
621+1G>T	R1070Q-S466X*	R352Q
1717-1G>A	R1158X	R117C
R1162X	W496X	3272-26A>G
I507del	2789+5G>A	711+3A>G
394del1TT	2184insA	D110H
G85E*	1811+1.6kbA>G	D565G
R560T	1898+1G>A	G576A
1078delT	2143delT	D1152H
3659delC 1	1811+1.6kbA>G	L206W
898+1G>T	R1066C	V232D
711+1G>T	Q890X	D1270N
2183AA>G	2869insG	
3905insT	K710X	
S549N 2		

Modificado de Borowitz D. Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. J Pediatr 2009;155:573-93.

ANEXO 5
INDICACIONES PARA REALIZAR ELECTROLITOS EN SUDOR

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

Modificado de Ministerio de Salud. Guía Clínica Fibrosis Quística Santiago: Minsal 2007. Ortigosa L. Fibrosis quística. Aspectos diagnósticos 2007;38(1), suppl:1:41-49

ANEXO 6
PROCESOS PATOLOGICOS QUE CAUSAN CIFRAS ELEVADAS EN CLORO EN SUDOR

FALSOS POSITIVOS	FALSOS NEGATIVOS
Malnutrición	Errores en la medición, calibración o recolección de muestra
Administración de esteroides	Baja tasa de sudoración
Nutrición parenteral /infusión soluciones hipertónicas	Edema / Anasarca
Diabetes insípida neurogénica hereditaria	Deshidratación
Síndrome de colestasis familiar	Malnutrición severa (Kwashiorkor)
Hipotiroidismo / Hipoparatiroidismo	Niños < 2 Kg, peso
Fucosidosis / mucopolisacaridosis tipo I	Tratamiento con diuréticos o esteroides
Glucogenosis tipo 1 / Deficiencia de glucosa-6- fosfato	Tratamiento con ciertos antibióticos
Pseudo hipoaldosteronismo congénito	Algunas mutaciones de FQ con cloruros dudosos: R117H (7T)b, 3849 + 10Kb C > T; G561S, D1152H, A456E
Síndrome Mauriac	
Insuficiencia adrenal congénita /insuficiencia suprarrenal	
Diabetes insípida nefrogénica	
Infusión de prostaglandina E -1 a largo plazo	
Síndrome Klinefelter	
Anorexia Nervosa	
Hipo gammaglobulinemia	
Nefropatía /Síndrome nefrótico	
VIH / SIDA	
Síndrome de Down	
Colestasis familiar intra hepática (Enf. de Byler)	
Muestra concentrada o evaporada	
Disfunción autonómica	

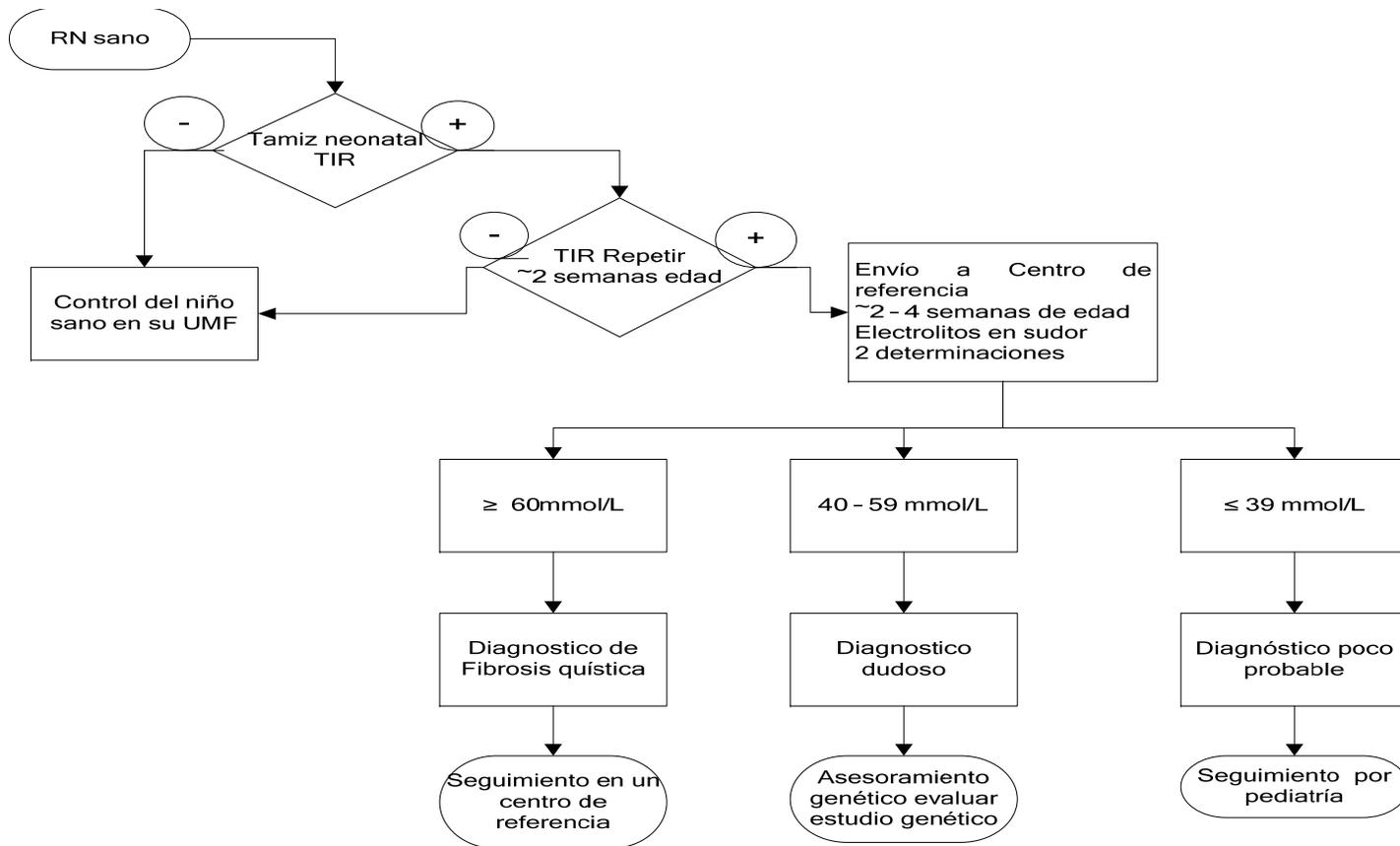
Modificado de Ministerio de Salud. Guía Clínica Fibrosis Quística Santiago: Minsal 2007. Ortigosa L. Fibrosis quística. Aspectos diagnósticos 2007;38(1), suppl:1:41-49.

ANEXO 7**Recomendaciones para repetir la prueba muestra**

<ul style="list-style-type: none">• Pacientes no aptos para estimulación para inducir sudor
<ul style="list-style-type: none">• Colección de sudor insuficiente
<ul style="list-style-type: none">• Primera muestra anormal o resultados intermedios
<ul style="list-style-type: none">• Resultados no fisiológicos entre cloro y sodio > 150 mmol/L, o discrepancia de > 20 mmol/L entre sodio y cloro

Modificado de The Royal College of Paediatric and Child Health. <http://www.rcpch.ac.uk>

5.4 DIAGRAMAS DE FLUJO



6. GLOSARIO

Alelo: formas alternativas de un gen en un locus determinado. forma alternativa de un gen que existe en un lugar determinado gen (locus) en un cromosoma CF-causando mutación: una alteración de secuencias de ADN que causa la FQ, si en trans con otra mutación que causa la FQ.

Algoritmo de tamizaje: pasos de decisión clínica que involucran una serie de estudios de escrutinio y puntos de decisión que llevarán a referirlo para otros análisis o estudios.

Autosoma: Cualquier otro cromosoma de los cromosomas sexuales.

Autosómica recesiva: alelo se encuentra en uno de los cromosomas autosómicos heredada de cada partes, la presencia de dos alelos similares se requiere para que una conclusión específica clínica o trastorno

Comorbilidad: La existencia o la presencia de cualquier entidad distinta adicional durante el curso clínico de un paciente que tiene una enfermedad indexada bajo estudio.

Cromosoma: Una estructura en el núcleo compuesto por ADN de doble cadena que lleven una disposición lineal de los genes que se condensa y se hace visible en la división celular.

Educación para la salud al proceso de enseñanza-aprendizaje que permite mediante el intercambio y análisis de la información, desarrollar habilidades y cambiar actitudes, con el propósito de inducir comportamiento para cuidar la salud individual, familiar y colectiva.

Endogamia: Cruzamiento Entre Individuos DE UNA raza, comunidad o aislada genéticamente

Espirometria: método que cuantifica el aire espirado por los pulmones utilizando una boquilla y conectado a un aparato que registra.

Estudio en sudor: colección y análisis de electrolitos en sudor para el diagnóstico de FQ en base a niveles elevados de cloro en sudor.

Falla para crecer: disminución en el crecimiento en peso y talla en lactantes y preescolares sin causa específica

Falso negativo: resultado reportado negativo en el escrutinio para una persona que actualmente tiene la enfermedad de interés.

Falso positivo: resultado reportado positivo en el escrutinio para una persona que actualmente no tiene la enfermedad de interés.

Fenotipo: presentación clínica o la expresión de un genotipo
Función pulmonar: medición del aire espirado por los pulmones y cuanto aire pueden retener los pulmones.

Gen CFTR que codifica la Proteína CFTR y produce trastornos relacionados con entidades clínicas asociadas con mutaciones CFTR, pero cuando un diagnóstico de FQ no se puede hacer por los actuales criterios de diagnóstico estándar.

Genotipo: Constitución genética de un individuo.

Heterocigoto: Persona que posee diferentes alelos en un locus particular, en cromosoma homólogo

Homocigoto: Persona que tiene dos alelos idénticos en un locus particular, en los cromosomas homólogos.

Mutación: un cambio permanente heredable en la secuencia molecular de un gen. una alteración en la secuencia de ADN, cuyas consecuencias moleculares y clínicos no se han establecido, y podría, algunos no tienen consecuencias perjudiciales o beneficiosas para la familia.

Íleo meconial: obstrucción intestinal presente al nacimiento, debido a meconio anormalmente espeso que obstruye el paso de las heces del íleon al colon.

Insuficiencia pancreática: ausencia o virtual ausencia de actividad de las enzimas pancreáticas, resultando una capacidad disminuida de digestión y absorción de grasas y vitaminas liposolubles.

Iontoforesis con pilocarpina: estimulación de glándulas salivales en una parte de la piel por un electrodo positivo humedecido con nitrato de pilocarpina; también conocido como estudio del sudor.

Polimorfismo: en genética de poblaciones, una alteración de secuencias de ADN que tiene una frecuencia de al menos 1% en la población general. En la genética médica, el término polimorfismo es a menudo incorrectamente como sinónimo para la variante no causa la enfermedad.

Portador: persona que tiene una sola copia de un alelo de nuevo excesiva que causa la enfermedad, no tiene la enfermedad en cuestión.

Tamizaje neonatal: un servicio de la salud pública para la detección temprana de una enfermedad tratable en base al análisis de laboratorio de especímenes de gotas de sangre seca obtenidas de un recién nacido.

Tamizaje positivo: persona cuyo resultado del escrutinio es positivo para el marcador de la enfermedad.

Siglas y abreviaturas:

CFTR: Proteína reguladora transmembrana de conductores-conductancia en la fibrosis quística

kb: segmento de ácido nucleico que se expande a lo largo de 1000 nucleótidos. 1000 pares de bases (bp) of DNA.

TIR: tripsinogeno inmunoreactivo

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Barrio-Gómez de Agüero MI, García Hernández G, Gartner S. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística. *Anales de Pediatría*, 2009; 71 (3): 250-264
2. Baumer JH. Evidence based guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK. *Arch Dis Child* 2003; 88:1126-1127
3. Bell SC, Robinson P. Cystic Fibrosis Standards of Care, Australia 2008. Ed. Fitzgerald D. Online Mendelian inheritance in Man, OMIM™, McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number {602421}: {4/29/2010}.:URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
4. Bobadilla J. Cystic fibrosis: A worldwide Analysis of CFTR mutations-Correlation With Incidence Data and Application to Screening. *Hum Mutat* 2002,19:575-606
5. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, Michel SH, Parad RB, Terry B, White TB, Farrell PM, Marshall BC, Accurso FJ. Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. *J Pediatr* 2009; 155: S73-93.
6. Castellani C. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* 2008; 7(3): 179-196.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *MMWR* 2004; 53:1-44
8. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis 2011. Alexander S, Alshafi K, Balfour-Lynn I, Buchdahl R, Beresford F, Bossley C, Bridges N. <http://www.rbht.nhs.uk/>. [acceso 08 de noviembre de 2012]
9. Colombo C, Littlewood J. The implementation of standards of care in Europe: State of the art. *Journal of Cystic Fibrosis* 2011; 10 (2): S7-S15
10. Comeau A. Guidelines for Implementation of Cystic Fibrosis Newborn Screening Programs: Cystic Fibrosis Foundation Workshop Report. *Pediatrics* 2007; 119; e 495-e518. Cystic Fibrosis Foundation <http://www.cff.org> [acceso 08 de noviembre de 2012]
11. Cystic Fibrosis Center at The Hospital for Sick Children in Toronto. Cystic Fibrosis Mutation Database en URL: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/Home.html> [acceso 08 de julio de 2011]
12. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, Sinaasappel M. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006; 61:627-35.
13. Dequeker E, Cuppens H, Dodge J, Estivill X, Goossens M, Pignatti PF et al. Recommendations for quality improvement in genetic testing for cystic fibrosis European concerted action on cystic fibrosis. *European Journal of human genetics* 2000; 8: S1-S24.
14. Di Sant 'Aggnese PA. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics* 1953; 12: 549-63.
15. Domingo-Ribas C, Bosque-García M. Prueba de la diferencia de potencial nasal para el diagnóstico de la fibrosis quística. *Arch Bronconeumol* 2006; 42(1): 33-8.

16. Farrell PM, Beryl J, Rosenstein, White T, Accurso FJ, Castellani C et al. Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr* 2008; 153: S4-S14.
17. Gibson LE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959; 23 (3): 545-549.
18. Grody WW, Cutting GR, Klinger KW, Richards CS, Watson MS, Desnick RJ. Laboratory standards and guidelines for population based cystic fibrosis carrier screening. *Genet Med* 2001; 3:149- 54.
19. Guadamuz VR. Conformación de equipo interdisciplinario en el hospital San Juan de Dios para desarrollar un programa de rehabilitación pulmonar en pacientes portadores de fibrosis quística. Instituto centroamericano de administración pública, AC. 2008 Jun Disponible en: http://biblioteca.icap.ac.cr/BLIVI/TESINA/2008/Guadamuz_Vazquez_Randall_TS_SA.pdf [acceso 08 de agosto de 2011]
20. Havasi V, Rowe SM, Peter N. Kolettis PN, Dayangac D, Sxahin A, Grangeia A et al. Association of cystic fibrosis genetic modifiers with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Fertil Steril* 2010 (Jan); 23
21. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti, AxBuchwald M, Tsui LC. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073-80.
22. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Consensus Committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *Journal of Cystic Fibrosis* 2005; 4: 7 – 26
23. Kloosterboer M, Hoffman G, Rock M, Gershan W, Laxova A, Li Z, Farrell PM. Clarification of Laboratory and Clinical Variables That Influences Cystic Fibrosis Newborn Screening With Initial Analysis of Immunoreactive Trypsinogen. *Pediatrics* 2009; 123: e338-e346.
24. Langfelder-Schwind E. Cystic Fibrosis Prenatal Screening in Genetic Counseling Practice: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors *J Genet Counsel* 2005; 14 (1): 1-15.
25. Legrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ. Diagnostic Sweat Testing: The Cystic Fibrosis Foundation Guidelines *The Journal Of Pediatrics* 2007(July): 85-89. Cystic Fibrosis Foundation <http://www.cff.org> [acceso 08 de noviembre de 2012]
26. Lieu TA, Ray GT, Farmer G, Shay GF. The cost of Medical Care for Patients With Cystic Fibrosis in a Health Maintenance Organization. *Pediatrics* 1999; 103(6): 1-4.
27. López CE. Cystic fibrosis in Mexican children's A Report of 32 cases in 3260 consecutive pediatric autopsies. *Patologia*. 1980; 18: 167-81
28. Ministerio de Salud. Guía Clínica Fibrosis Quística Santiago, Chile: Minsal 2007
29. Moskowitz SM, Chmiel JF, Stern DL. Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders. *Genet Med*. 2008 December; 10 (12): 851-868.
30. Online Mendelian inheritance in Man, OMIM™, McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number {602421}: {4/29/2010}:.URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>. [acceso 08 de agosto de 2011]
31. Orozco L, Chávez M, Saldaña Y, Velázquez R, Carnevale A, González-del Ángel A, Jiménez S. Fibrosis quística: la frontera del conocimiento molecular y sus aplicaciones clínicas. *Rev Invest Clin*. 2006; 58 (2): 139-152.
32. Orozco L. Spectrum of CFTR mutations in Mexican cystic fibrosis patients: Identification of five novel mutations (W1098C, 846delT, P750L, 4160insGGGG and 297-1G→A). *Hum*

- Genet 2000; 106: 360-365. <http://www.springerlink.com/index/9y68krrxlck1xfag.pdf>. [acceso 08 de agosto de 2011]
33. Ortigosa L. Fibrosis quística: Aspectos diagnósticos. Colomb. Med. [online]. 2007; 38 (1) suppl.1: 41-49
34. Southern KW, Mérelle MME, Dankert-Roelse JE, Nagelkerke A. Newborn screening for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.: CD001402. DOI:10.1002/14651858.CD001402.pub2.
35. The Royal College of Paediatric and Child Health. <http://www.rcpch.ac.uk/>. [acceso 08 de noviembre de 2012]

8. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las autoridades de Instituto Mexicano del Seguro Social las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por el Instituto Mexicano del Seguro Social y el apoyo, en general, al trabajo de los expertos.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

Srita. Martha Alicia Carmona Caudillo	Secretaría División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAÉ
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajería División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAÉ

9. COMITÉ ACADÉMICO.

Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad / CUMAE

Dr. José de Jesús González Izquierdo	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de División
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Jefa de Área de Innovación de Procesos Clínicos
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Jefe de área
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Gloria Concepción Huerta García	Coordinadora de Programas Médicos
Lic. Lic. Ana Belem López Morales	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Coordinador de Programas
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador

10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR

Directorio sectorial

Secretaría de Salud

Dra. Mercedes Juan López

Secretario de Salud

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. José Antonio González Anaya

Director General

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

Lic. Sebastian Lerdo de Tejada Covarrubias

Director General

Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia

Lic. Laura Vargas Carrillo

Titular del organismo SNDIF

Petróleos Mexicanos

Dr. Emilio Ricardo Lozoya Austin

Director General

Secretaría de Marina Armada de México

Almirante Vidal Francisco Soberón Sanz

Secretario de Marina

Secretaría de la Defensa Nacional

General Salvador Cienfuegos Zepeda

Secretario de la Defensa Nacional

Consejo de Salubridad General

Dr. Leobardo Ruíz Pérez

Secretario del Consejo de Salubridad General

Directorio institucional.

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Javier Dávila Torres

Director de Prestaciones Médicas

Dr. Fernando José Sandoval Castellanos

Titular de la Unidad de Atención Médica

Dr. José de Jesús González Izquierdo

Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Dra. Leticia Aguilar Sánchez

Coordinadora de Áreas Médicas

Dr. Arturo Viniegra Osorio

División de Excelencia Clínica

11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Dr. Luis Rubén Durán Fontes	Presidente
Subsecretario de Integración y Desarrollo del Sector Salud	
Dr. Pablo Kuri Morales	Titular
Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud	
Dr. Romeo Rodríguez Suárez	Titular
Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad	
Dr. Gabriel Oshea Cuevas	Titular
Comisionado Nacional de Protección Social en Salud	
Dr. Alfonso Petersen Farah	Titular
Secretario Técnico del Consejo Nacional de Salud	
Dr. Pedro Rizo Ríos	Titular
Secretario Técnico del Consejo de Salubridad General	
Dr. Pedro Rizo Ríos	Titular
Director General Adjunto de Priorización del Consejo de Salubridad General	
General de Brigada M. C. Ángel Sergio Olivares Morales	Titular
Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional	
Contraalmirante. SSN, M.C. Pediatra. Rafael Ortega Sánchez	Titular
Director General Adjunto de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina Armada de México	
Dr. Javier Dávila Torres	Titular
Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social	
Dr. José Rafael Castillo Arriaga	Titular
Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado	
Dr. Víctor Manuel Vázquez Zárate	Titular
Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos	
Lic. Guadalupe Fernández Vega Albafull	Titular
Directora General de Integración del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	
Dra. Martha Griselda del Valle Cabrera	
Director General de Rehabilitación del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	
Dr. José Meljem Moctezuma	Titular
Comisionado Nacional de Arbitraje Médico	
Dr. Francisco Hernández Torres	Titular
Director General de Calidad y Educación en Salud	
Dr. Francisco Garrido Latorre	Titular
Director General de Evaluación del Desempeño	
Lic. Juan Carlos Reyes Oropeza	Titular
Director General de Información en Salud	
M. en A. María Luisa González Rétiz	Titular y Suplente del presidente del CNGPC
Directora General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	Titular 2012-2013
Dr. Norberto Treviño García Manzo	
Secretario de Salud y Director General del OPD de los Servicios de Salud de Tamaulipas	
Dr. Germán Tenorio Vasconcelos	Titular 2012-2013
Secretario de Salud y Director General de los Servicios de Salud de Oaxaca	
Dr. Jesús Salvador Fragoso Bernal	Titular 2012-2013
Secretario de Salud y Director General del OPD de los Servicios de Salud de Tlaxcala	
Dr. Enrique Ruelas Barajas	Titular
Presidente de la Academia Nacional de Medicina	
Dr. Alejandro Reyes Fuentes	Titular
Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía	
Act. José Cuauhtémoc Valdés Olmedo	Asesor Permanente
Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud	
Dra. Sara Cortés Bargalló	Asesor Permanente
Presidenta de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina	
Dr. Francisco Pascual Navarro Reynoso	Asesor Permanente
Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales	
Ing. Ernesto Dieck Assad	Asesor Permanente
Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados	
Dr. Sigfrido Rangel Frausto	Asesor Permanente
Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud	
Dra. Mercedes Macías Parra	Invitada
Presidenta de la Academia Mexicana de Pediatría	
Dr. Esteban Hernández San Román	Secretario Técnico
Director de Evaluación de Tecnologías en Salud, CENETEC	