

Ionotest y electrolitos en sudor

SILVIA GARTNER, NICOLÁS COBOS Y CARLOS MARTÍN

Neumología Pediátrica y Unidad de Fibrosis Quística. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

sgartner@vhebron.net; ncobos@vhebron.net; carl_zaragoza@yahoo.es

TEST DEL SUDOR

Desde la observación de Di Sant'Agnese que el sudor de los pacientes con fibrosis quística (FQ) contenía una concentración elevada de cloro y sodio, y la publicación posterior por Gibson y Cooke¹ del método de estimulación del sudor (iontoforesis cuantitativa con pilocarpina), este test ha sido el método de referencia por excelencia para llegar a un diagnóstico preciso de FQ. En los pacientes españoles con FQ se ha observado una gran heterogeneidad genética y muchas de las mutaciones se han identificado únicamente en un solo paciente. Continuamente se descubren nuevas mutaciones. Además, en aproximadamente el 10% de los casos no se detecta ninguna mutación. Por todo esto, el test del sudor continúa siendo el principal método de diagnóstico de la FQ.

Puntos clave

El único test del sudor aceptable para la confirmación del diagnóstico de fibrosis quística (FQ) es la determinación de la concentración de cloro en el sudor, estimulado por iontoforesis con pilocarpina y recogida por uno de los 2 métodos recomendados: Macroduct o Gibson y Cook.

La medición de la conductividad, Nanoduct o Sweat Chek, es un buen método de cribado, pero nunca un método de diagnóstico. Para su confirmación, se debe derivar al paciente a las unidades específicas.

Se recomienda realizar una determinación cuantitativa de cloro si el resultado de conductancia por Macroduct es ≥ 50 mmol/l.

Dos pruebas del sudor con concentraciones de cloro ≥ 60 mmol/l son consistentes con el diagnóstico de FQ. Valores entre 40 y 59 mmol/l se deben considerar como el límite o *borderline*. Valores por debajo de 40 mmol/l son normales, aunque algunos autores recomiendan disminuir el límite inferior normal a 30 mmol/l en los lactantes.

El técnico responsable de la práctica del test del sudor debe tener suficiente experiencia en su realización.

METODOLOGÍA DEL TEST DEL SUDOR

El test del sudor descrito por Gibson y Cooke se basa en la medición de la concentración de cloro en el sudor, estimulado mediante iontoforesis con pilocarpina. Es el único tipo de test del sudor universalmente aceptado para confirmar el diagnóstico de FQ²⁻⁵. Consta de 4 fases:

- Estimulación del sudor.
- Recogida del sudor.
- Evaluación de la cantidad obtenida de la muestra.
- Análisis de la muestra.

ESTIMULACIÓN Y RECOGIDA DEL SUDOR

La estimulación del sudor se realiza mediante la iontoforesis con pilocarpina, que es el método de elección. La estimulación dura 5 min y transcurridos 30 min su recogida se hace con papel de filtro o gasa prepesados (método de Gibson y Cooke) o con espiral de plástico (Macroduct-Wescor). Este último es el método de recogida del sudor más sencillo. Consiste en un disco de plástico ligeramente cóncavo, con un agujero en su centro. Este agujero está conectado a un tubo de plástico de pequeño calibre que se enrosca en espiral. No hay prácticamente espacio muerto. Una pequeña cantidad de colorante azul hidrosoluble que se encuentra en la superficie cóncava del disco permite juzgar por inspección si la cantidad de sudor obtenida es la adecuada (fig. 1). Con este sistema, se evita la evaporación de agua del sudor. Normalmente el período de recogida no debe superar los 30 min con ninguno de los 2 sistemas.

Los resultados obtenidos mediante otros métodos de recogida del sudor (como la "cubeta plástica") no han demostrado ser aceptables para el diagnóstico de FQ.

EVALUACIÓN DE LA CANTIDAD OBTENIDA DE LA MUESTRA

La cantidad adecuada obtenida de la muestra para su análisis depende del método de recogida. La muestra mínima de sudor a analizar debe ser de 75 mg con el sistema de Gibson y



Figura 1. Sistema de recogida del sudor Macroduct-Wescor.

Cooke. Con el método del Macroduct, se recomienda obtener una muestra mínima de 15 μ l en media hora. La muestra se transfiere a un recipiente cónico para micromuestra que suministran los fabricantes, dotado con un tapón de ajuste hermético, y la muestra se transporta al laboratorio para su análisis. Hay que tener en cuenta que el volumen requerido puede variar desde un mínimo de 15 hasta 50 μ l, según los diferentes métodos de cuantificación, y si se cuantifica cloro y sodio o cloro solamente⁶.

Si la cantidad obtenida en este período es inadecuada (< 15 μ l) no se debe procesar la muestra.

ANÁLISIS DE LA MUESTRA

La concentración de cloro se cuantificará con los métodos disponibles con que cuente el laboratorio de cada hospital. Además, se puede cuantificar el sodio y determinar la relación cloro/sodio, pero nunca se debe determinar el sodio solamente⁷. Las concentraciones de sodio en el sudor no diferencian tanto a los individuos normales de los enfermos como las de cloro. La concentración de sodio es superior a la del cloro prácticamente siempre. La relación cloro/sodio es casi siempre < 1 en individuos controles, por lo que el hallazgo de una relación > 1, con una concentración al límite de cloro en sudor, es indicativo de FQ.

En la actualidad, la determinación del cloro de forma cuantitativa se debe realizar por uno de los métodos siguientes:

1. Sistema coulombimétrico mediante el uso de un clorímetro.
2. Método titrimétrico de Schales y Schales.
3. Analizador automático mediante el uso de un electrodo de ion selectivo.

Otros métodos de medición directa en la zona de estimulación, como por ejemplo con un electrodo selectivo de ion cloro in situ, se hallan actualmente en fase de investigación.

Un test del sudor que cumpla estos requisitos se denomina test cuantitativo de iontoforesis con pilocarpina (QPIT, en sus siglas

en inglés) y se requieren al menos 2 QPIT positivos para el diagnóstico de la FQ.

Las unidades de FQ deben utilizar siempre el método de determinación cuantitativo del cloro^{5,8-12}.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Cuando se observan en un paciente 2 test del sudor con concentraciones de cloro iguales o superiores a 60 mmol/l, son consistentes con el diagnóstico de FQ. Valores entre 40 y 59 mmol/l se deben considerar como dudosos o al límite, por lo que es necesario realizar un seguimiento clínico, la repetición del test y estudios más exhaustivos para confirmar o descartar FQ⁸. Se calcula que alrededor del 98% de los pacientes con FQ presentan valores de cloro superiores a 60 mmol/l, entre el 1 y el 2% valores dudosos y, en contados casos, concentraciones menores de 40 mmol/l con diagnóstico clínico o genético de FQ. Por otra parte, en los últimos años, y de acuerdo con los resultados de test del sudor de diferentes programas de detección temprana de la FQ, algunos autores recomiendan considerar el límite inferior normal de 30 mmol/l en los lactantes⁹⁻¹¹.

Se deben tener presentes diferentes situaciones en las que el resultado de la prueba puede ser un falso positivo (tabla 1) o falso negativo (tabla 2).

RECOMENDACIONES

El test del sudor conviene realizarlo a partir del mes de vida para tener datos fiables, aunque algunos autores publican estudios realizados en programas de cribado neonatales a edades más tempranas, a partir de la segunda-tercera semana de vida y con un peso superior a los 3 kg⁹⁻¹¹.

Es importante que el sector de piel a estimular (brazos o piernas) no esté edematoso, ni tenga eccema, ni esté deshidratado. El técnico responsable de la práctica del test del sudor debe tener amplia experiencia en su realización y los resultados deben interpretarlos expertos en FQ.

Los resultados deben ser reproducibles al menos en 2 ocasiones para aceptarlos como positivos, dudosos o negativos.

Es importante realizar controles periódicos del aparato según las recomendaciones de manufacturación.

MEDIDA DE LA CONDUCTANCIA: MÉTODO CUALITATIVO

Otras formas de analizar el sudor, como las determinaciones in situ de la conductividad eléctrica (Nanoduct, Sweat chloride analyzer fabricado por Advanced Instruments), la determinación de la osmolaridad, la aplicación directa de un electrodo cutáneo a la zona estimulada (método Orión) o el examen de las formas de cristalización del sudor, sólo son aceptables como métodos de cribado, pero no para confirmar el diagnóstico¹². Con el método Nanoduct, Sweat Check, tras la recogida del su-

dor, la muestra se puede analizar en la célula de conductividad que incorpora el aparato, que puede analizar muestras de tan sólo 3 µl¹³.

Con el método Macroduct, también se puede analizar la conductancia. Según las especificaciones de los fabricantes de este método, valores con conductividad > 95 mmol/l son positivos,

Tabla 1. Diferentes enfermedades que pueden elevar los electrolitos en el sudor

Seudohipoaldosteronismo congénito (curso con hiperpotasemia)
Insuficiencia suprarrenal no tratada
Hipotiroidismo no tratado
Síndrome de Klinefelter
Mucopolisacaridosis tipo I
Diabetes insípida nefrogénica
Glucogenosis tipo I
Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
Fucosidosis
Colestasis familiar (enfermedad de Byler)
Síndrome de Mauriac
Malnutrición proteico-calórica
Síndrome nefrótico
Infusión de prostaglandina E ₁ a largo plazo
Hipogammaglobulinemia
Displasia ectodérmica
Dermatitis atópica
Disautonomía familiar
Anorexia nerviosa
Falta de estimulación ambiental, retraso de crecimiento de origen psicosocial
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
Síndrome de Down
Recién nacido en los primeros días de vida

Tabla 2. Causas de falsos negativos del test del sudor

Errores técnicos
Edema en la zona estimulada
Hipoproteinemia
Esteroides sistémicos
Desnutrición

de 75 a 95 mmol/l, dudosos, y por debajo de 75 mmol/l normales. La Cystic Fibrosis Foundation de Estados Unidos, así como la Sociedad Española de Fibrosis Quística¹⁴, recomiendan realizar una determinación cuantitativa de cloro si el resultado de conductancia es > 50 mmol/l, con el fin de reducir al mínimo los falsos negativos. La determinación de la conductancia no sustituye la determinación de cloro en ningún caso. Por consiguiente, ante un resultado de conductancia dudoso o positivo, se debe derivar siempre al paciente a una unidad de FQ para la determinación cuantitativa del cloro.

RECOMENDACIONES A LOS PADRES

- Para la realización del test del sudor no se necesita ninguna preparación previa ni posterior.
- No es necesario estar en ayunas y se puede realizar estando el paciente dormido o despierto.
- No es doloroso ni invasivo.
- Lo realiza personal muy entrenado y experto.
- Se estimula sólo la zona de piel de brazos o piernas con unos microelectrodos, a fin de estimular las glándulas sudoríparas productoras del sudor durante 5 min.
- Se procede a colocar el sistema de recogida del sudor, que es un disco de plástico ligeramente cóncavo, con un agujero en su centro. Este agujero está conectado a un tubo de plástico de pequeño calibre que se enrolla en espiral. Una pequeña cantidad de colorante azul hidrosoluble que se encuentra en la superficie cóncava del disco permite juzgar por inspección si la cantidad de sudor obtenida es la adecuada. Se espera 30 min como máximo para que las glándulas sudoríparas produzcan sudor en cantidad adecuada.
- Pasado este tiempo, se procede a quitar el disco de plástico. Si la muestra del sudor es suficiente, se analiza el contenido de cloro del sudor.
- Si no es suficiente, se realiza una segunda estimulación en otra zona de brazos o piernas, o se cita para otro día, según criterio médico.
- Si los valores de cloro son ≥ 60 mmol/l, el test es positivo para la enfermedad de FQ. Si es entre 40 y 59 mmol/l, el valor es dudoso, y si es por debajo de 40 mmol/l, es negativo. El resultado se obtiene al cabo de una a 2 h de finalizar la recogida del sudor.
- No se observan efectos secundarios. En algunas ocasiones la piel del paciente presenta un aspecto eritematoso (color rojizo) en la zona estimulada, pero es transitorio.

BIBLIOGRAFÍA



- Importante
- Muy importante

1. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*. 1959;23:545-9.
2. Cobos N, Liñan S, Malpica R. El test del sudor en el recién nacido. *Rev Esp Pediatr*. 1975;182:231-8.

3. Parad RB, Comeau AM, Dorkin HL, Dovey M, Gerslre R, Martin T, et al. Swea testing infants detected by cystic fibrosis newborn screening. *J Pediatr*. 2005;147:S69-S72.
4. LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ. Diagnosis Sweat testing: The Cystic Fibrosis Foundation Guidelines. *J Pediatr*. 2007;151:85-9.
5. ●● National Committee for clinical Laboratory Standards (NCCLS). Sweat testing: sample collection and quantitative analysis, Approved guideline C34-A2. Wayne, PA: NCCLS; 2000.
6. Nathanson I, Tucker M, Jones L. Measurement of chloride concentration in micro-volume samples of sweat. *Pediatr Pulmonol*. 1994;17:340-2.
7. Augarten A, Hacham S, Kerem E, Kerem S, Szeinberg G, Laufer J, et al. The significance of Sweat Cl/Na ratio in patients with borderline Sweat test. *Pediatr Pulmonol*. 1995;20:369-71.
8. ● Rosenstein BJ, Cutting GR, for the Cystic Fibrosis Consensus Panel. The diagnosis of Cystic fibrosis: a consensus statement. *J Pediatr*. 1998;132:589-95.
9. ●● Comeau AM, Accurso FJ, White TB, Campbell PW, Hoffman G, Parad Rb, et al. Guidelines for implementation of Cystic Fibrosis Newborn Screening Programs: Cystic Fibrosis Foundation workshop report. *Pediatrics*. 2007;119:e495-512.
10. ● Massie J, Clements B, and the Australian Paediatric Respiratory Group. Diagnosis of Cystic Fibrosis after newborn screening: the Australasian experience—twenty years and five million babies later: a consensus statement from the Australasian Pediatric Respiratory Group. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39:440-6.
11. ●● De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic Fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2006;61:627-35.
12. Vázquez Cordero C. Fibrosis quística: métodos diagnósticos. En: Cobos Barroso N, Gonzalez Pérez-Yarza A, editores. Tratado de neumología infantil. Madrid: Ergón; 2003. p. 673-82.
13. Barben J, Ammann RA, Metlagel A, Schoeni MH, and on behalf of the Swiss Paediatric Respiratory Research Group. Conductivity determined by a new analyzer compared with chloride concentrations for the diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2005;146:183-8.
14. Grupo de trabajo Fibrosis Quística de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los enfermos con Fibrosis Quística. *An Esp Pediatr*. 1999;50:625-34.