

# FIBROSIS QUÍSTICA

Dra. Antoinette Khoury.  
Médico Gastroenterólogo Pediatra.  
Centro Policlínica Valencia.

La Fibrosis Quística (FQ), es una enfermedad autonómica recesiva letal más frecuente en la raza caucásica, de evolución crónica, progresiva y compromiso multisistémico, presenta grandes variaciones fenotípicas según los diversos grupos étnicos estudiados, causadas por mutaciones en un gen de 230 pares de bases localizado en el cromosoma 7. Este gen es el responsable de la síntesis de un polipéptido de 1480 aminoácidos denominado regulador de la conductancia de transmembrana de la FQ que actúa como canal de cloro en las células de las membranas epiteliales (1).

Sin lugar a dudas, la mutación más frecuente es la detección del codón que produce la pérdida de un residuo de fenilalanina en la posición 508, denominada mutación  $\Delta$ F508. Cerca del 70% de pacientes con FQ exhiben esta variedad, aunque existen grandes variaciones geográficas que oscilan entre 32 y 82%. Generalmente, los pacientes homocigotes para  $\Delta$ F508 expresan enfermedad pulmonar, insuficiencia pancreática, azoospermia obstructiva y universalmente tienen test de sudor elevado. Sin embargo, la función pulmonar es variable, lo cual sugiere la presencia de otros factores genéticos y ambientales. En un grupo de pacientes chilenos, nuestro grupo describió una prevalencia de  $\Delta$ F508 cercana al 50%, siendo la segunda mutación más frecuente la G542X. Otras mutaciones encontradas fueron: W1282X, R1162X, R553X, G551D, R334W y 3849+10kbC>T5,6.

La FQ provoca cambios histológicos en los órganos que expresan el regulador de la conductancia de transmembrana incluyendo células secretoras, senos nasales y paranasales, pulmones, páncreas, hígado y sistema reproductor. Las alteraciones más severas se observan en las vías aéreas donde se produce una inflamación endobronquial persistente responsable del curso deletéreo de la función respiratoria. Esta inflamación crónica se observa en todos los pacientes incluidos aquellos que están clínicamente estables (2) e incluso, en RN diagnosticados con FQ en estudios de cribaje neonatal (3). A su vez, las lesiones del tracto respiratorio favorecen la colonización persistente por patógenos bacterianos como la *Pseudomonas aeruginosa* mucóide y no mucóide, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Burkholderia cepacia* que contribuyen a perpetuar y acelerar el proceso inflamatorio (4).

Al parecer el balance entre proteasas y anti-proteasas está alterado en los fluidos a nivel de las vías aéreas en FQ por un exceso de Elastasa Neutrófilo Derivada. Aparte de la destrucción local inespecífica de las fibras de elastina y la potente estimulación a la producción de moco, esta enzima interfiere con la opsonización y eliminación de las *Pseudomonas* a través de la digestión de la opsonina C3bi en la superficie de la bacteria y del receptor para la fracción C3b del Complemento en la superficie del Neutrófilo. Además escinde la porción Fc de los anticuerpos Anti-*Pseudomonas* haciendo que éstas sean imposibles de atacar y favoreciendo su persistencia en la vía aérea. Finalmente las bacterias fabrican y exponen toxinas que a su vez provocan la llegada de más Neutrófilos que dará origen a una nueva respuesta inflamatoria creando un círculo vicioso de inflamación e infección (5,6). Por otra parte, los Neutrófilos liberan grandes cantidades de ADN dentro de la vía aérea como parte de la respuesta inflamatoria y este elemento aumenta en una forma considerable la viscosidad de las secreciones (5).

La magnitud y gravedad de este problema se refleja en que la afectación pulmonar es la primera causa de morbimortalidad entre los pacientes con FQ siendo la responsable del 76.4% de los fallecimientos según datos de 1998 (7). A pesar de las diversas pautas de tratamiento instauradas para el control de la inflamación y de las infecciones respiratorias, en ocasiones, el trasplante pulmonar representa la única y más agresiva opción terapéutica para los pacientes con daño pulmonar severo. El trasplante pulmonar no es curativo pero ha supuesto un avance notable mejorando la supervivencia de los pacientes con FQ en estado avanzado de la enfermedad. El pronóstico del trasplante se encuentra determinado a su vez por el rechazo del injerto y por las infecciones oportunistas.

Es más común en personas de raza blanca (sobre todo de origen europeo), tiene una incidencia de 1 en 8000 a 10 000 de los recién nacidos vivos hijos de hispanos en los Estados Unidos. Se puede presentar como: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, malabsorción intestinal, alteración del contenido de electrolitos en el sudor, íleo meconial al nacimiento o intraútero, falla en el crecimiento, ocasionalmente

cirrosis u otras formas de disfunción hepática o insuficiencia pancreática, infertilidad masculina debido a azoospermia, infecciones por *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa* en el tracto respiratorio, etc. El diagnóstico es clínico y con al menos dos resultados positivos del test del sudor realizado por iontoforesis con pilocarpina (en valores >60 mmol/L) (7).

Se confirma mediante la cuantificación de los electrolitos del sudor, obteniendo la muestra mediante iontoforesis con pilocarpina en la superficie flexora del antebrazo y recolectando el sudor con gasa o papel filtro (técnica de Gibson y Cooke) o a través de microtúbulos (Macroduct).

Valores de cloro superiores a 60 meq/L en 2 muestras sellan el diagnóstico de FQ, valores que se encuentran en el 98% de los casos. Cifras entre 40 y 60 meq/L obligan a repetir el examen hasta aclarar si éstas son diagnósticas o normales.

Otras técnicas no cuantitativas como la conductividad o la osmolalidad del sudor sirven como screening pero deben ser confirmadas con el test del sudor, gol standard del diagnóstico de FQ.

En los pocos casos de sospecha de FQ con valores de electrolitos del sudor normales o límites (2%), pueden ser de ayuda la búsqueda de la mutación genética o el análisis de la diferencia de potencial de la mucosa nasal, siempre y cuando sean analizados por médicos con experiencia en manejo de FQ.

En países en vías de desarrollo, donde el subdiagnóstico de la FQ es importante, el único modo de aumentar el diagnóstico y conocer la incidencia verdadera de la enfermedad es la búsqueda en todos los recién nacidos de cifras elevadas de tripsina inmunoreactiva en sangre de talón. Se sabe que la obstrucción al paso del contenido pancreático de la célula de la glándula al conducto excretor produce un "reflujo" de éste hacia el plasma, elevando la cantidad de tripsina en la sangre de niños con FQ. Actualmente no existe una cura para la fibrosis quística. El tratamiento consiste en reducir los síntomas y disminuir el progreso de la enfermedad para que la calidad de vida del paciente sea mejor.

Un objetivo importante para el tratamiento de la fibrosis quística es la reducción de la obstrucción de las vías respiratorias que suelen causar infecciones pulmonares crónicas. La terapia física de rehabilitación, ejercicios y medicamentos son la forma más común de reducir la cantidad de mucosidad que podría bloquear las vías respiratorias.

A pesar de las diversas pautas de tratamiento instauradas para el control de la inflamación y de las infecciones respiratorias, en ocasiones, el trasplante pulmonar representa la única y más agresiva opción terapéutica para los pacientes con daño pulmonar severo. El trasplante pulmonar no es curativo pero ha supuesto un avance notable mejorando la supervivencia de los pacientes con FQ en estado avanzado de la enfermedad. El pronóstico del trasplante se encuentra determinada a su vez por el rechazo del injerto y por las infecciones oportunistas.

Los problemas digestivos producidos por la fibrosis quística son menos serios y se pueden tratar con facilidad que los problemas pulmonares. Para facilitar la digestión, los especialistas recomiendan una dieta equilibrada, alta en contenido calórico, rica en proteínas y enzimas pancreáticas.

Para asegurar una buena nutrición, también se recomiendan las vitaminas A, D, E y K. Para tratar las obstrucciones intestinales, los especialistas prescriben lavados rectales y medicamentos para diluir la mucosidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. - Ratjen F, Doping G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003; 361:681-689.
2. - Konstan MW, Hiliard KA, Norvell TM, et al. Bronchoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:448-54.
3. - Khan TZ, Wagener JS, Bost T, et al. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1075-82.
4. - Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1229-56.
5. - Davis, Pamela. Cystic Fibrosis: State of the Art. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 154, 1996.
6. - Orenstein, David. Cystic Fibrosis. *Current Problems in Pediatrics*. January 1993.
7. - Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Annual Data Report, 1998. Bethesda, Md: Cystic Fibrosis Foundation; September 1999.