

Fibrosis quística: abordaje clínico

(Cystic fibrosis: a clinical approach)

Manuel Soto-Martínez

Enf. Crónicas

ISSN 1409-0090/2009/21/2/105-114
Acta Pediátrica Costarricense, 2009
Asociación Costarricense de Pediatría

Resumen

La fibrosis quística es un trastorno multisistémico y es la enfermedad letal hereditaria más común en países occidentales. Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, el descubrimiento del gen que codifica para la proteína de membrana (CFTR) y el advenimiento de mejores terapias han contribuido a un mejor manejo de estos pacientes y un aumento en la esperanza de vida. Los pilares de la atención a estos pacientes se basan en mejorar la nutrición, mantener una adecuada función pulmonar, prevenir infecciones pulmonares, fisioterapia diaria y un adecuado soporte psicológico y social para el niño (a) y su familia. Este artículo se enfoca en el diagnóstico de esta patología, recomendaciones sobre el manejo y tratamiento de la enfermedad pulmonar y extrapulmonar. Debido a que es un trastorno multiorgánico, el manejo de estos pacientes debe ser en un centro especializado y con un equipo multidisciplinario.

Descriptores: fibrosis quística, *Pseudomonas aeruginosa*, aspergilosis alérgica pulmonar, enfermedad supurativa de pulmón, bronquiectasias.

Abstract

Cystic fibrosis is a multisystemic disorder and is the most common inherited lethal disease in Caucasians. Advances in the understanding of the pathophysiology of this condition, the discovery of the gene encoding the cystic fibrosis transmembrane regulator and the advent of better treatments have contributed to improved management and a significant increase in the life expectancy in the last 50 years. The pillars of care continue to be better nutrition, maintaining adequate lung function, preventing chest infections and daily physiotherapy. This review article focuses on the diagnosis of this condition and gives recommendations on the management of both pulmonary and extrapulmonary manifestations of cystic fibrosis. Given its complexity, patients with cystic fibrosis are best managed in a specialized centre with a multidisciplinary team.

Key words: cystic fibrosis, *Pseudomonas aeruginosa*, allergic bronchopulmonary aspergillosis, chronic suppurative lung disease, bronchiectasis.

Departamento de Neumología,
"Royal Children's Hospital",
Melbourne, Australia

Abreviaturas: FQ, fibrosis quística; CFTR, "cystic fibrosis transmembrane conductance regulator"; MSSA, *Staphylococcus aureus* metilicina sensible; MRSA, *Staphylococcus aureus* metilicina resistente; MNT, micobacterias no tuberculosas; ABPS, aspergilosis broncopulmonar alérgica; DIOS, síndrome de obstrucción intestinal.

Correspondencia: Dr. Manuel Soto-Martínez, Residente de Neumología Pediátrica "Royal Children's Hospital", Melbourne, Australia. Correo electrónico: quiquesoto@gmail.com; manuel.soto@rch.org.au

La Fibrosis Quística (FQ) sigue siendo la enfermedad hereditaria letal más común en el mundo occidental (1 de cada 2500 nacidos vivos y se estima que 1 de cada 25 personas son portadores asintomáticos de una mutación del gen que causa FQ). Tiene un patrón de herencia autosómico recesivo y es la primera causa de mortalidad por enfermedad respiratoria crónica en la edad escolar. Cuando se describió por primera vez en 1938, el 90% de los niños fallecían

debido a la enfermedad pulmonar supurativa y la malnutrición. Sin embargo, el progreso en el entendimiento de la enfermedad y los múltiples estudios de investigación en los últimos 20 a 30 años, han llevado a un aumento en la supervivencia de pacientes con FQ, en especial en países desarrollados. La edad media en estos países ha alcanzado la cuarta década (38 años de edad).

Esta enfermedad es causada por una mutación genética en el gen que codifica para una proteína de transmembrana (CFTR, "Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator"), el cual se localiza en el cromosoma 7. Hasta la fecha, más de 1600 mutaciones del gen CFTR se han descrito. Diferentes mutaciones en este gen tienen diferentes efectos sobre la función del CFTR, y puede dar lugar a diferentes fenotipos de la enfermedad. Este gen defectuoso resulta en anomalías tanto en producción como en función de la proteína CFTR. En las células sanas, la proteína CFTR actúa como un canal iónico que regula el volumen de líquido en la superficie del epitelio a través de la secreción de cloro y la

inhibición en la absorción de sodio. La disfunción del CFTR afecta el transporte del cloro sin afectar la absorción del sodio a través del epitelio de la vía aérea, aumentando la absorción del agua, y como resultado pérdida o disminución del líquido de superficie de las vías respiratorias. Esta reducción en el líquido de superficie de las vías aéreas ocasiona secreciones muy espesas/viscosas que afectan la función del aparato mucociliar (Figura 1). La proteína CFTR no sólo se encuentra en los pulmones, sino en todo el cuerpo: pulmones, glándulas salivales, el páncreas, el hígado, los riñones, los conductos del sudor y del aparato reproductor. Esto ayuda a explicar por qué FQ es una enfermedad multisistémica (Figura 2).

En el mundo, la mutación genética más común es la eliminación de fenilalanina en el codón 508 (phe508del, hasta hace poco conocido como ΔF508). Esto ocurre en alrededor del 70-80% de los pacientes con FQ, aunque esta frecuencia varía según la etnia. En Costa Rica, la mutación delta G542X es la más frecuente.

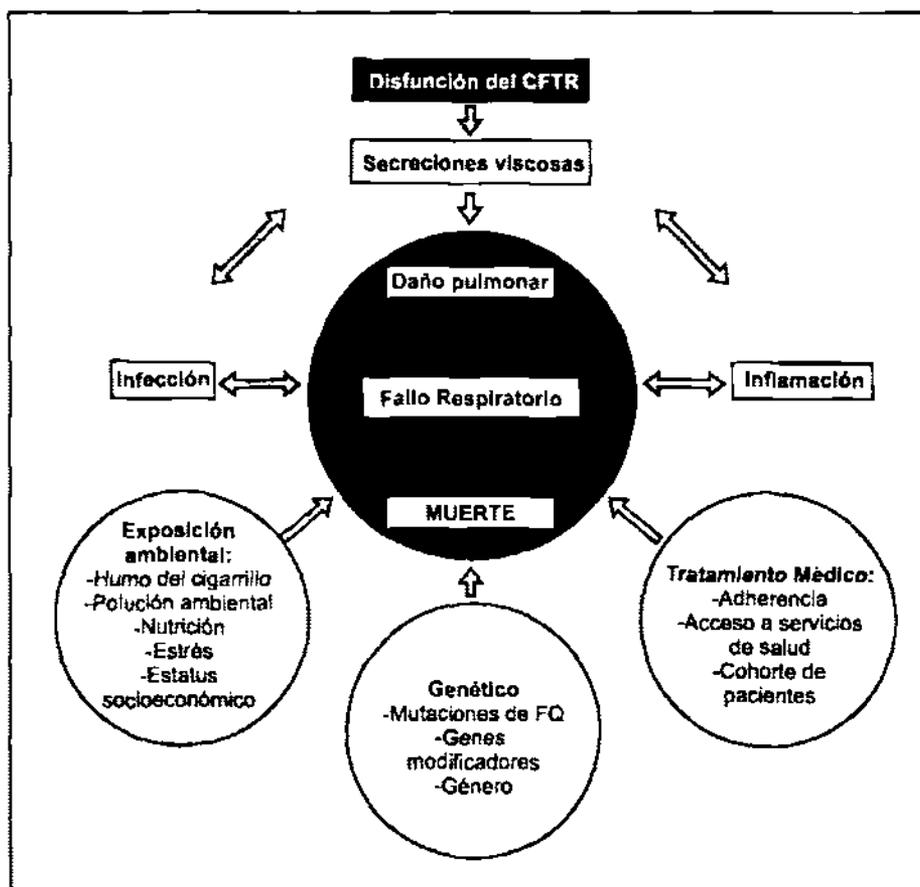


Figura 1: Fisiopatología de la fibrosis quística con factores que pueden modificar de una y otra manera la severidad y el pronóstico de esta enfermedad.

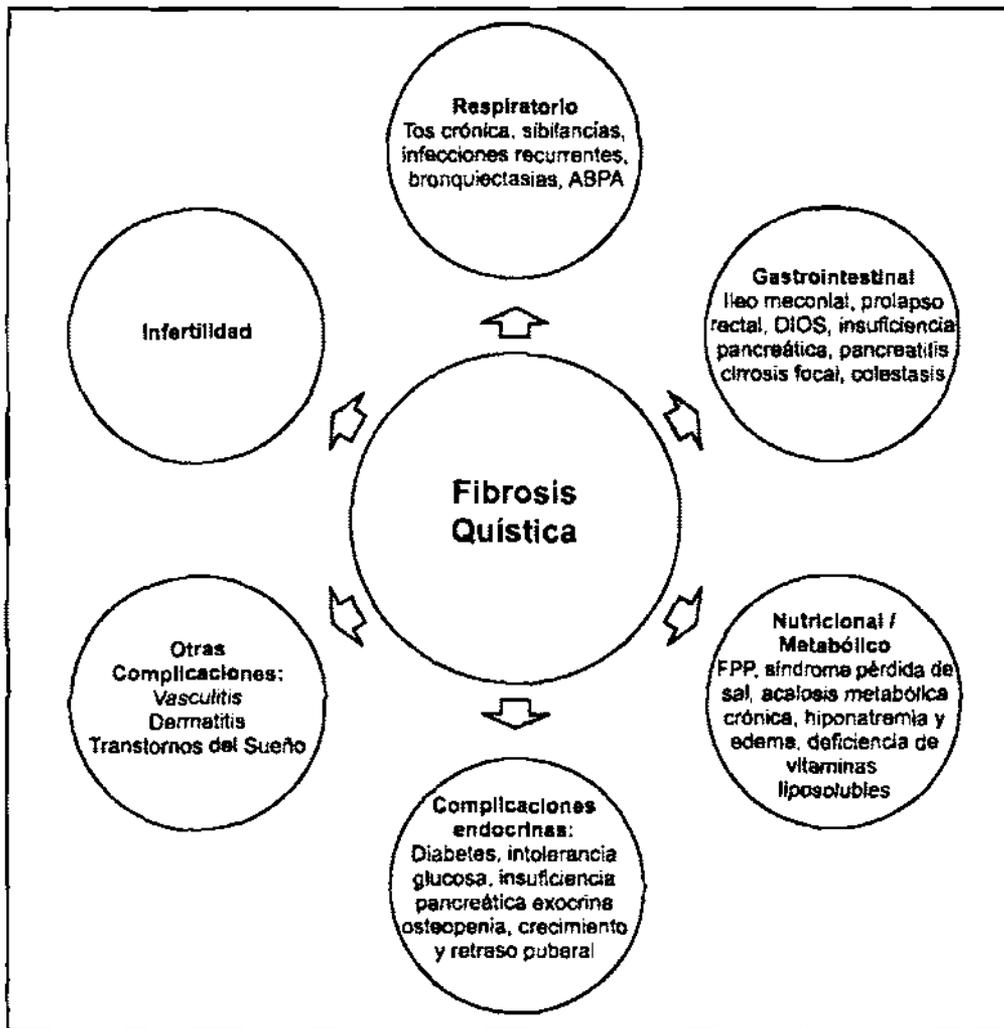


Figura 2. Trastorno multisistémico.

☑ Diagnóstico

El tamizaje neonatal para FQ diagnóstica entre un 90 a 95% de los recién nacidos con FQ. Los niveles de tripsina inmunoreactiva, la cual es una enzima proteolítica producida principalmente por el páncreas son cuantificados. La obstrucción intrauterina de los de los conductos pancreáticos que ocurre en los pacientes con FQ resulta en la elevación de dichos niveles a nivel sanguíneo.

Una vez que se tenga sospecha clínica esta patología se confirma mediante pruebas diagnósticas (Figura 3). Por ejemplo, un niño (a) con síntomas clásicos (Cuadro 1) o historia familiar y una prueba del sudor positiva confirma la sospecha de fibrosis quística. Históricamente, la presencia de infecciones pulmonares recurrentes, insuficiencia pancreática (diarrea crónica y desnutrición) y retraso en el crecimiento ha sido un punto de referencia útil para la sospecha de FQ. La confirmación del diagnóstico de la FQ tiene implicaciones para toda la vida y

repercusiones para el individuo afectado y su familia, por lo tanto el diagnóstico debe realizarse con precisión y tan pronto como sea posible.

La prueba del sudor: la prueba del sudor sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de FQ. Los pacientes con FQ tienen concentraciones de sodio y cloruro elevados en piel ($> 60 \text{ mmol / l}$ es diagnóstico; $40-60 \text{ mmol / l}$, es intermedio, (pero es probable que sea diagnóstico en infantes); $< 40 \text{ mmol / l}$, normal). Sin embargo, en los casos "atípicos de FQ", los niveles de cloruro en el sudor pueden caer en el rango intermedio. La prueba del sudor debe de ser realizada por una persona capacitada y con experiencia, en un laboratorio certificado para realizar dicha prueba. Esta prueba es confiable en recién nacidos luego de la segunda semana de vida y de más de 3 kg. Dicho estudio debe de posponerse si el niño (a) muestran signos de deshidratación u otro signo de manifestación sistémica. El cuadro 2 muestra algunos falsos positivos de la prueba del sudor.

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas de fibrosis quística según grupo etario.

<p>Recién nacido:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Íleo meconial <p>0 -2 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Falla para progresar • Esteatorrea • infecciones pulmonares recurrentes • Íleo meconial • Prolapso rectal • Edema o hipoproteinemia • Dermatitis • Neumonía severa • Síndrome de depleción de sal • Síndrome de pseudo-Bartter, alcalosis metabólica crónica • Ictericia neonatal • Deficiencia de vitamina K 	<p>3-16 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tos crónica con infecciones recurrentes • Sibilancias • Hipocratismo digital • Esteatorrea • Bronquiectasias • Pólipos nasales • Sinusitis recurrente o crónica • Cultivo en esputo o lavado bronquioalveolar de gérmenes atípicos(e.). <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) • Obstrucción intestinal crónica • Invaginación intestinal • Hiponatremia persistente • Pancreatitis • Aspergilosis broncopulmonar alérgica • Diabetes asociada a FQ • Hepatopatía • Prolapso rectal
<p>Adulto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Azoospermia/ ausencia congénita del <i>vas deferens</i>. • Bronquiectasias • Sinusitis crónica • Pancreatitis aguda y crónica 	<p>Adulto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intolerancia a glucosa y diabetes asociada • Hipertensión portal • Colecistitis, colelitiasis • Cirrosis biliar focal • Aspergilosis broncopulmonar alérgica

Cuadro 2. Falsos positivos en la prueba de sudor para fibrosis quística.

- Insuficiencia suprarrenal
- Anorexia nervosa
- Displasia del ectodermo
- Eczema
- Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
- Enfermedades del deposito de glucógeno tipo 1
- HIV
- Hipoparatiroidismo
- Malnutrición
- Diabetes insípida origen nefrogénico
- Pseudohipoaldosteronismo

En la ausencia de mutaciones genéticas, el diagnóstico de FQ no debe basarse en un único resultado positivo. Esta prueba debe de repetirse en aquellos pacientes con resultados dudosos, en especial en aquellos con síntomas que sugieran FQ

o con historia familiar de FQ. Una vez que el diagnóstico ha sido confirmado, otros miembros de la familia pueden ser estudiados. Todos los hermanos (as) deben de ser estudiados (as) ya que esta patología puede ser pre sintomática o no reconocida. El consejo genético es vital una vez que se diagnostique un miembro de la familia.

Características clínicas

Como fue mencionado anteriormente, FQ es una enfermedad multisistémica. En la mayoría de los pacientes, la enfermedad pulmonar es el problema más importante, de hecho es la causa más frecuente de muerte. La presencia de infección pulmonar recurrente, malabsorción con insuficiencia pancreática, íleo meconial y/o prolapso rectal aumentan la probabilidad diagnóstica de FQ.

Manejo y abordaje: el manejo del paciente con fibrosis quística debe de ser en un nivel terciario que cuente con un equipo multidisciplinario entrenado en el manejo de esta patología. Sin embargo, los

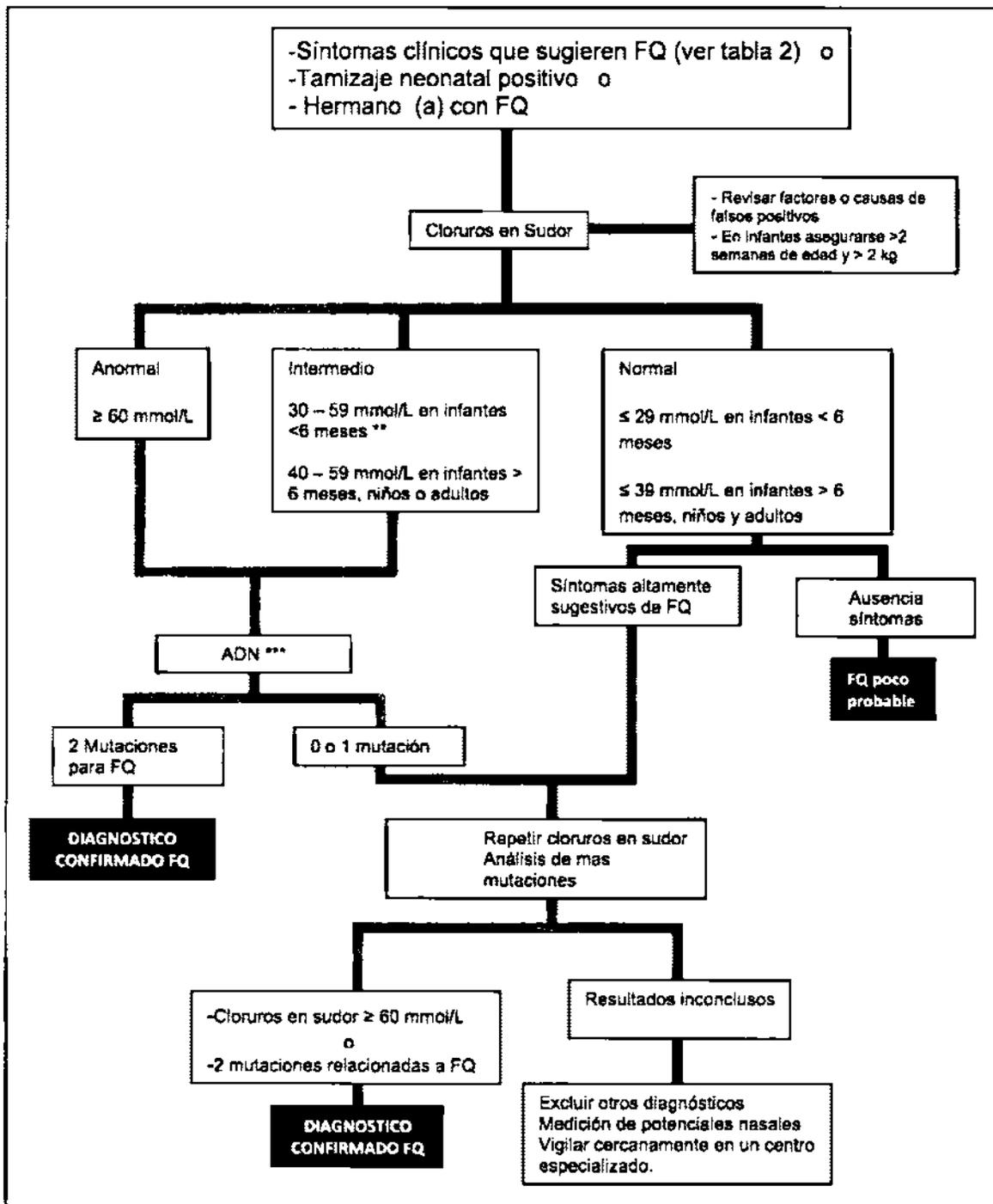


Figura 3 : Algoritmo diagnóstico para fibrosis quística.

pacientes se benefician enormemente de los vínculos y el acceso a la atención local. Equipos de atención primaria puede proporcionar una valiosa ayuda con la vigilancia y el tratamiento precoz de la infección, el apoyo social y psicológico para pacientes y familiares. Además, en la atención primaria se puede dar continuidad durante la transición del cuidado pediátrico al cuidado del adulto. El conocimiento del defecto básico en FQ ha dado lugar a muchos tratamientos experimentales como el tratamiento

genético, activadores de la secreción de cloro o inhibidores de la absorción de sodio, sin embargo, en la actualidad, el tratamiento de esta enfermedad es simplemente sintomático.

Enfermedad pulmonar

La FQ pertenece al grupo de enfermedades supurativas del pulmón, y este proceso representa gran parte de la morbilidad y mortalidad asociada a

esta enfermedad. Aunque los pulmones son histológicamente normales al nacer, los pacientes frecuentemente adquieren infecciones bacterianas que son difíciles de erradicar. En la actualidad el manejo de la patología pulmonar en FQ incluye la detección precoz y el tratamiento temprano de estas exacerbaciones infecciosas, asociado con una nutrición adecuada, reduciendo al mínimo la exposición a las infecciones, asegurar un programa de inmunización actualizado y evitar insultos tales como el tabaquismo "pasivo" (Cuadro 3).

Infección: el objetivo principal del tratamiento de la fibrosis quística en niños (as) es prevenir y tratar temprano las infecciones pulmonares. En el primer año de vida, muchos tipos de bacterias, incluidos los organismos entéricos, se pueden recuperar de los pulmones del recién nacido con FQ, sin embargo, durante la infancia predominan tres organismos: *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (MSSA) y *Pseudomonas aeruginosa*. El *S. aureus* y *H. influenzae* aparecen y desaparecen durante los primeros años de vida. Antibióticos orales o intravenosos de amplio espectro usualmente son utilizados inicialmente para tratamiento inicial en pacientes con sospecha de infección pulmonar aguda, en especial cuando se desconoce del germen (Ej. Amoxicilina con ácido clavulánico es ideal para infecciones en donde se sospecha la presencia del MSSA o el *H. Influenzae*). Siempre debe de un esputo para cultivo y dirigir el tratamiento antibiótico según el resultado. En pacientes con cultivo positivo por *S. aureus*, el tratamiento antibiótico es por no menos de 2 semanas, esto ha demostrado tener una tasa de erradicación del 75%. En muchos centros a nivel mundial es práctica rutinaria el tratamiento profiláctico antiestafilocócico desde el momento del diagnóstico, esto ha resultado en una tasa de infección más baja, menos tos y menos hospitalizaciones en el grupo tratado. La tasa de infección por *S. aureus* en niños con FQ parece caer con la edad, no así la de *P. aeruginosa*. *P. aeruginosa* finalmente se establece en los pulmones en la mayoría de los pacientes con FQ (reportado prevalencia de más del 80% a la edad de 18 años) Incluso con regímenes intensivos de antibióticos, aquellas cepas de *P. aeruginosa* mucóide no pueden ser erradicadas, probablemente por la escasa penetración de los antibióticos en los tapones anaeróbicos de moco y el rápido desarrollo de cepas mutantes que muestran una mayor resistencia a los antimicrobianos. Teniendo en cuenta que la adquisición del fenotipo mucóide se ha asociado con una disminución acelerada de la función pulmonar y la muerte, muchas estrategias para tratamiento temprano con la esperanza de erradicar

este organismo se han desarrollado. Estas estrategias suelen implicar la administración de ciprofloxacina o tratamiento antipseudomonas intravenoso en combinación con un antibiótico antipseudomonas inhalado durante un periodo de 3 - 4 meses. A raíz de esta combinación, los centros han reportado tasas de erradicación de hasta un 80%.

Para evitar los efectos adversos y para obtener altas concentraciones de antibiótico en las vías respiratorias, la vía de inhalación ha sido cada vez más utilizada en las últimas dos décadas para el tratamiento antibiótico en pacientes con FQ. Antibióticos como la tobramicina y colistina tienen efectos positivos en el control de enfermedad pulmonar en pacientes con infección crónica por *P. aeruginosa*.

Durante los últimos años, ha existido un aumento en patógenos potencialmente emergentes en la FQ. Estos patógenos son: el complejo *Burkholderia cepacia*, micobacterias no tuberculosas (MNT), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* y organismos multirresistentes como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA). La infección pulmonar por *B. cepacia* se asocia con empeoramiento de la función pulmonar y un peor pronóstico en la mayoría de los pacientes. Este agente se ha reclasificado genéticamente ("genomovars"). Algunos de estos "genomovars" se sabe que tienen una mayor propensión a la transmisión y / o mal pronóstico. El genomovar III esta asociado a una condición conocida como el Síndrome cepacia, el cual se caracteriza por un deterioro acelerado y fatal de la función pulmonar acompañado de fiebre, neumonía necrotizante y septicemia. Procedimientos estrictos de aislamiento deben de ser aplicados para individuos colonizados por *B. cepacia*.

La infección cruzada entre pacientes con FQ se ha demostrado tanto para *B. cepacia* y *P. aeruginosa*. Todos los centros de FQ deben tener políticas estrictas para prevenir la infección cruzada (www.cysticfibrosis.org.au). Algunas de estas políticas incluyen medidas generales como lavado de manos entre paciente y paciente y prácticas de aislamiento o cohortes en las consultas.

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es una enfermedad de hipersensibilidad del pulmón debido a una respuesta inmune exagerada a antígenos del *Aspergillus fumigatus*. Esta patología es frecuente en pacientes con FQ y en adultos con asma. La prevalencia en FQ varía entre 6 a 25% en algunos centros. El diagnóstico de ABPA en FQ es difícil porque muchos de los criterios diagnósticos coinciden con manifestaciones comunes de la

Cuadro 3. Manejo de la patología pulmonar asociada a fibrosis quística.

Estadio	Objetivo	Manejo
Recomendaciones generales	<ul style="list-style-type: none"> • Eliminación de secreciones • Prevenir infecciones • Mantener adecuada función pulmonar 	<ul style="list-style-type: none"> - Segregar pacientes (prevenir la infección cruzada) - Fisioterapia - Mucolíticos * - Antibióticos profilácticos ** - Vacuna contra Virus Influenza - Adecuada nutrición - Los estudios radiológicos (evaluación de anomalías estructurales)
Aislamiento intermitente de organismos incluyendo MSSA <i>Haemophilus influenzae</i> (Hi) y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Pa)	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento agudo de MSSA • Tratamiento para Hi • Programa de erradicación para 1ra. adquisición de Pa 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 semanas de tratamiento antibiótico • 2 semanas con antibióticos orales (Amoxicilina con ácido clavulánico) • Este incluye tanto tratamiento IV como nebulizado
Infección crónica	• Infección crónica con MSSA [†] :	<ul style="list-style-type: none"> • Paciente debe de continuar con tratamiento antibiótico antiestafilococcico. • Durante una exacerbación pulmonar el tratamiento profiláctico debe cambiar a otro tratamiento antiestafilococcico por un período usualmente de 2 semanas. • Si los síntomas continúan, tratamiento IV debe de ser considerado.
	• Infección crónica con Hi [‡]	<ul style="list-style-type: none"> • Considerar tratamiento profiláctico con amoxicilina y ácido clavulánico. • Durante las exacerbaciones este también debe de ser el tratamiento de elección. • Considerar sensibilidad antibiótica en caso de una no respuesta clínica. • Cefalosporinas de segunda generación puede ser utilizadas.
	• Infección crónica con Pa [§]	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento prolongado con tobramicina o colistina nebulizado esta recomendado. • Otra alternativa es alternar ciprofloxacina oral con tratamiento nebulizado mes con mes. • Durante una exacerbación pulmonar se recomienda tratamiento oral o IV.
Exacerbación pulmonar [¶]	• El tratamiento inicial esta basado en el resultado del cultivo mas reciente	<ul style="list-style-type: none"> • Pa negativo: <ul style="list-style-type: none"> - Oral: amoxicilina con ácido clavulánico - IV: Gentamicina y ticarcilina y clavulonato • Pa positivo: <ul style="list-style-type: none"> - Oral: Ciprofloxacina - IV: Ticarcilina con clavulonato y Tobramicina
Infección con gérmenes infrecuentes: <i>Burkholderia cepacia complex</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , MRSA y otros	• Erradicación temprana es vital	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento debe de ser individualizado • Centros especializados
Inflamación	• Reducir inflamación	• Macrólidos
Aspergilosis broncopulmonar alérgica	<ul style="list-style-type: none"> • Reducir la respuesta alérgica • Prevenir bronquiectasias 	<ul style="list-style-type: none"> • Curso prolongado de esteroides oral (Prednisolona 1 – 2 mg/kg/d) • Antifúngicos (Itraconazole or Voriconazole)
Micobacterias atípicas	• Tratamiento crónico de la infección	• Tratamiento prolongado con: etambutol, rifampicina, azitromicina, amikacina

* Mucolíticos: ADNase ("rhDase"), solución salina hipertónica y Manitol

** Tratamiento profiláctico recomendado es la amoxicilina y ácido clavulánico, sin embargo otros como la flucloxacilina oral, clindamicina oral o cefalexina pueden ser utilizados.

† Niños en los que el esputo es positivo por MSSA en dos ocasiones consecutivas o en los cuales los síntomas empeoran cuando la terapia es suspendida.

‡ Pacientes con cultivos positivos por Hi de manera regular.

§ Pacientes con cultivos positivos en más de 3 ocasiones con mínimo de un mes de diferencia entre cada uno.

enfermedad, sin embargo, se debe considerar en pacientes con sibilancias persistentes, infiltrados pulmonares transitorios, eosinofilia, cultivo positivo, IgE elevada y disminución en la función pulmonar. El tratamiento de elección consiste en el uso de corticosteroides sistémicos para reducir la respuesta inflamatoria inducida por el hongo.

Inflamación: el uso de esteroides orales para disminuir el proceso inflamatorio secundario a las infecciones recurrentes ha mostrado ser beneficioso en mantener una mejor función pulmonar, sin embargo se asocia a efectos secundarios graves. El tratamiento con corticosteroides inhalados no ha demostrado beneficios a largo plazo sobre la función pulmonar, excepto en los pacientes con hiperreactividad de las vías aéreas.

Macrólidos: el rol de los macrólidos en el manejo de procesos inflamatorios pulmonares se conoce desde ya hace algún tiempo cuando fueron utilizados para el manejo de la panbronquiolitis difusa, una enfermedad asociada con la infección crónica por *P. aeruginosa*. Como antibióticos tienen mínima o ninguna acción antibacteriana contra *Pseudomonas*. Se cree que los macrólidos pueden trabajar por una variedad de mecanismos anti-inflamatorios, incluyendo la inhibición de la quimiotaxis de neutrófilos, la reducción de elastasa de los neutrófilos y modificación de las citoquinas pro-inflamatorias. Además, los macrólidos pueden reducir la viscoelasticidad del esputo, la adherencia de la bacteria a las vías respiratorias y favorece al tratamiento para *Pseudomonas mucoides*. No existe evidencia que los efectos beneficios de la azitromicina se extienden a otros macrólidos, como claritromicina o eritromicina.

Mucolíticos: el tratamiento con mucolíticos en FQ está indicado para reducir la acumulación de secreciones en las vías respiratorias, lo que lleva a una mejora en la función pulmonar y el intercambio de gases, y así evita daño de las vías respiratorias inducidas por infecciones recurrentes. Varios agentes administrados a través de aerosoles se han utilizado para tratar las secreciones pulmonares viscosas en FQ: N-acetilcisteína (NAC), la ADNasa recombinante humana (dornasa alfa), solución salina hipertónica y recientemente el manitol. Mucolíticos como el N-acetilcisteína tienen poco efecto sobre la enfermedad pulmonar en los pacientes con FQ, y debido al potencial de efectos secundarios, su uso en la actualidad no está recomendado en pacientes con FQ. Por el contrario, la ADNasa recombinante humana, un aerosol que reduce la viscosidad y adhesividad de superficie (y por lo tanto la tenacidad) del esputo en FQ, se ha asociado con mejor función

pulmonar y menor número de exacerbaciones pulmonares en pacientes con enfermedad pulmonar moderada y leve. El tratamiento con mucolíticos está indicado para mejorar y preservar la función pulmonar en pacientes con FQ. Agentes osmóticos como la solución salina hipertónica han demostrado mejorar la hidratación de la superficie celular, aumentando el contenido de agua en la superficie epitelial facilitando la eliminación de secreciones de la vía aérea. Tanto la solución salina hipertónica como el manitol han demostrado mejorar la función pulmonar a corto y medio plazo (de semanas a meses) (Cuadro 3).

Fisioterapia: la fisioterapia respiratoria forma parte integral en el manejo de los pacientes con FQ, tanto durante una exacerbación pulmonar a como en el día a día. La mayoría de técnicas se basan en *maniobras de expiración forzada para promover la remoción de las secreciones en las vías respiratorias*. Estas técnicas van desde simples ejercicios de soplar para los niños pequeños (hacer burbujas, juguetes musicales, silbatos) a técnicas más formales, como el uso de dispositivos diseñados para dar presión espiratoria positiva (PEP).

Los objetivos de la fisioterapia diaria son reducir la obstrucción de vía aérea mejorando la eliminación de las secreciones y para mantener la función respiratoria óptima. Los fisioterapeutas también son capaces de proporcionar asesoramiento sobre el ejercicio, la postura, la movilidad y la terapia de inhalación adecuada, por lo tanto, forman parte integrante del equipo multidisciplinario de atención de FQ. La evaluación regular por un fisioterapeuta es altamente recomendado.

Exacerbaciones agudas de pulmón: una exacerbación pulmonar se define como aquel episodio de aumento de síntomas respiratorios, sobre todo tos, cambios en las características del esputo y la disminución de la función pulmonar. Estos comúnmente están precipitados por infecciones virales y están acompañados por inflamación y deterioro de la depuración mucociliar. El tratamiento se basa en antibióticos (orales o IV) y fisioterapia. El desarrollo de este tema va más allá del objetivo de esta revisión.

☑ **Enfermedades extrapulmonares**

Vías respiratorias superiores: la disfunción mucociliar en la vía aérea superior e inferior en FQ asociado a secreciones espesas favorecen a infecciones bacterianas crónicas provocando obstrucción en los senos paranasales. Estos factores predisponentes en combinación con la inflamación y la infección

predisponen a la enfermedad sinusal en pacientes con FQ. Poliposis nasal en niños es poco frecuente, aunque la incidencia en FQ varía de 30 a 40%.

Enfermedad gastrointestinal: el tracto gastrointestinal es la causa de mayor morbilidad en FQ. La proteína CFTR esta expresada en altas cantidades en las células epiteliales que se encuentran alineadas en el intestino; por lo que su falta de funcionalidad en este sitio tiene consecuencias patológicas.

Insuficiencia pancreática: el principal factor causante de malabsorción en FQ es la deficiencia de las enzimas lipolíticas y proteolíticas pancreáticas, debido a la obstrucción de los ductos pancreáticos. Aproximadamente un 60% de los recién nacidos que se diagnostican con FQ con el tamizaje neonatal van a tener insuficiencia pancreática al momento del diagnóstico. Esta figura va a incrementar cerca de un 85-90% de los infantes para el año de edad. Los signos típicos de la insuficiencia pancreática son esteatorrea, flatulencia, distensión abdominal y pobre ganancia de peso. Esta también causa deficiencia de vitaminas liposolubles y malnutrición.

Existen varios estudios que miden la función exocrina del páncreas, sin embargo desde el punto de vista práctico, la presencia de esteatorrea y la medición diaria de excreción de grasa fecal por un periodo de 72 horas es aceptado como procedimiento estándar. Para evaluar la respuesta al tratamiento con enzimas pancreáticas, uno debe de analizar la presencia de grasas en las heces. Las enzimas son requeridas para cada comida, meriendas o bebida que contengan grasa o proteína; pero no para frutas o jugos. Se recomienda que las enzimas se administren al comienzo de cada comida para asegurarse que las enzimas se mezclen con los alimentos en el intestino delgado.

Nutrición: la malnutrición ha sido históricamente de gran preocupación en FQ. El impacto del soporte nutricional en la sobrevida ha sido demostrado por un estudio comparativo entre dos centros certificados para el cuidado de pacientes con FQ. Un abordaje multidisciplinario es primordial en la terapia nutricional de pacientes con fibrosis quística y sobresalta el papel fundamental de una nutricionista en el equipo multidisciplinario.

Deficiencias vitamínicas: la pobre absorción de vitaminas liposolubles (A,D,E y K) secundario a la insuficiencia pancreática puede llevar a numerosas condiciones incluyendo acrodermatitis, anemia, neuropatía, ceguera nocturna, osteoporosis y trastornos de la coagulación. Se deben de realizar

niveles en todos los pacientes con insuficiencia pancreática por lo menos cada año. La mayoría de los pacientes con insuficiencia pancreática van a requerir una suplementario regular de estas vitaminas.

Íleo meconial: aproximadamente 10-15% de los recién nacidos con FQ nacen con íleo meconial, una condición que produce obstrucción del intestino delgado y grueso secundario a material fecal espeso. La mayoría de los pacientes que nacen con esta condición van a tener FQ con insuficiencia pancreática. Usualmente estos pacientes se presentan con obstrucción intestinal en las primeras 48 horas después del nacimiento, sin embargo, la perforación y la peritonitis meconial pueden ser diagnosticadas de forma antenatal.

Casi un 40% de los niños que presentan un íleo meconial van a tener un íleo meconial complicado (atresia intestinal, vólvulos o perforación antenatal). El tratamiento del íleo meconial incluye descompresión del colon y eliminación de la obstrucción.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico: reflujo gastroesofágico es común en infantes, niños, adolescentes y adultos con FQ (prevalencia que varía de un 75-80%). El reflujo gastroesfágico se ha asociado a deterioro de la función respiratoria y debilitamiento del estado nutricional.

Síndrome de obstrucción intestinal distal: síndrome de obstrucción intestinal distal (DIOS) es una obstrucción aguda total o parcial del íleon distal, ciego y colon proximal por material intestinal espeso. Es relativamente común, ocurre en aproximadamente 10 a 20% de los pacientes con FQ, especialmente en adolescentes y adultos. También hay una mayor incidencia en aquellos que tuvieron íleo meconial y en aquellos con insuficiencia pancreática. Factores que contribuyen a esta condición son las secreciones intestinales anormales, partículas de alimentos no digeridos, tránsito intestinal prolongado, bajo contenido de fibra en la dieta, dilatación intestinal y deficiencia de agua.

Invaginación intestinal:

Al igual que DIOS, la intususcepción es causada por la acumulación de material espeso en el ciego, íleon terminal y colon ascendente. Los pacientes suelen presentarse con dolor abdominal tipo cólico intermitente, vómitos, masa palpable y sangrado rectal. El diagnóstico puede realizarse con un enema con contraste, que también puede ser terapéutico o un ultrasonido abdominal que puede mostrar la lesión clásica.

El prolapso rectal: en algunos pacientes con FQ que han sufrido desnutrición, la fuerza del suelo pélvico puede ser pobre y el apoyo para el recto insuficiente. Esto combinado con heces voluminosas cuando la malabsorción no está suficientemente controlada puede llevar al prolapso rectal. El manejo es simplemente reducir el prolapso, corregir la desnutrición de base, y mejorar la calidad de las heces con el reemplazo de enzimas pancreáticas y las calorías extra. Rara vez la reparación quirúrgica es requerida.

Enfermedad hepática: después de los problemas cardiorrespiratorios, la enfermedad hepática es la causa más frecuente de muerte en pacientes con FQ (2 - 3% de la mortalidad general). Los pacientes con FQ están en riesgo de cirrosis biliar focal causada por la obstrucción de la vía biliar intrahepática. Aproximadamente 6 - 30% de los pacientes pueden presentar hepatomegalia, pero menos del 5% tienen cirrosis. Otras manifestaciones incluyen colestasis neonatal, la presencia de cálculos biliares y colecistitis.

Algunos de los síntomas, que sugieren enfermedad hepática incluyen: aumento de peso, fatiga, náuseas, dolor abdominal o masa, hematomas, hemorragias gastrointestinales e ictericia o prurito. El tratamiento de la enfermedad hepática en FQ tiene el objetivo de prevenir lesiones hepáticas en curso y evitar las complicaciones de la hipertensión portal y cirrosis. El ácido ursodesoxicólico es un ácido biliar hidrofílico que se ha utilizado ampliamente en los trastornos colestásicos.

Enfermedad ósea

La enfermedad ósea se caracteriza por la disminución de la densidad mineral, aumento de las tasas de fracturas en especial durante la adolescencia y la edad adulta. Prevención y el reconocimiento de una baja densidad mineral ósea es importante ya que las consecuencias de una fractura de fragilidad puede repercutir negativamente en la salud de los pacientes con FQ, causando dolor e interfiriendo con la fisioterapia respiratoria.

Trastornos endocrinos

La disfunción del páncreas es causada por la obstrucción de los conductos intrapancreática con secreciones espesas. Esto induce a la fibrosis y la sustitución progresiva del cuerpo del páncreas con la grasa. Cuando cierta proporción de las células del páncreas son disfuncionales, el paciente desarrolla deficiencia de la insulina e intolerancia a los carbohidratos. La diabetes secundaria a FQ no pertenece al grupo de DM tipo I o II, sin embargo el tratamiento es con insulina. A diferencia de los otros

tipos de diabetes, en el paciente con FQ se recomienda continuar con una dieta alta en calorías. Esta patología está altamente relacionada con peor función pulmonar, mayor tasa de infección por *Pseudomonas*, peor nutrición y mayor número de hospitalizaciones.

Reproducción

Prácticamente todos los hombres con FQ tienen azoospermia y son infértiles debido a la ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes (CBAVD).

Trastornos psicológicos

Vivir con FQ constituye claramente una enorme carga para los pacientes y sus familias. Los niños y jóvenes con enfermedades crónicas, incluyendo pacientes con FQ, tienen casi tres veces el riesgo de desarrollar problemas emocionales y de comportamiento en comparación con sus compañeros sanos.

Conclusiones

La fibrosis quística es un trastorno genético que puede afectar múltiples sistemas. Importantes avances en la tecnología han mejorado nuestra comprensión del papel de la proteína CFTR y la fisiopatología de la enfermedad pulmonar supurativa que conduce a la fase terminal e insuficiencia respiratoria. El conocimiento de las manifestaciones clínicas de esta enfermedad y el diagnóstico temprano son consideraciones importantes para los padres de familia. El diagnóstico precoz debe reforzar los beneficios de las intervenciones tempranas. Establecer protocolos y guías de manejo en centros de fibrosis quística permite llevar un seguimiento adecuado de la enfermedad y así mejorar la supervivencia y calidad de vida de estos pacientes y sus familias.

Referencias

Las siguientes son lecturas recomendadas para revisar sobre el tema de fibrosis quística.

1. Bell SC, Robinson PJ. Exacerbations in cystic fibrosis: 2. Prevention. *Thorax* 2007; 62:723-732.
2. Tiddens HA, Donaldson SH, Rosenfeld M, Paré PD. Cystic fibrosis lung disease starts in the small airways: can we treat it more effectively? *Pediatr Pulmonol* 2010; 45:107-117.
3. Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 802-808.
4. McAuley DF, Elborn JS. Cystic fibrosis: basic science. *Paediatr Respir Rev* 2000; 1: 93-100.
5. Referencias en internet. En: www.cysticfibrosis.org.au, www.cfww.org, www.ecfsoc.org, www.cff.org.