

**GENETICA**

**FIBROSIS QUISTICA  
(Revisión Bibliográfica)**

Mariela Castro Valverde\*

**SUMMARY**

The cystic fibrosis is an autosomic recessive disease, caused by a mutation localized in chromosome 7, distinguished by lesions in gastrointestinal tract and pulmonary affection. The criteria for diagnosis are evidence of chloride channel dysfunction (sweat chloride >60 mEq/L). There is a direct relation with the function of the CFTR gene; the knowledge of CFTR brings information of pulmonary epithelium damage and the susceptibility of the host to be colonized by germens with a difficult treatment (ie *Pseudomona aeruginosa*). Antimicrobial therapy avoid the chronic infection and also

delay the deterioration of the patient.

**Palabras clave:** Fibrosis quística, CFTR, Depuración de moco

**Key Words:** Cystic fibrosis, CFTR, mucus depuration

**INTRODUCCIÓN**

La fibrosis quística del páncreas (FQ) es un trastorno hereditario multisistémico en niños y adultos caracterizado, principalmente, por obstrucción e infección en las vías respiratorias y por maldigestión con sus consecuencias.

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética autosómica recesiva. Se produce como consecuencia de la alteración del gen *CFTR* (*cystic fibrosis*

*transmembrane conductance regulator*), situado en el brazo largo del cromosoma 7(14). Su producto, la proteína CFTR, participa mayoritariamente en el transporte de cloro, la liberación de adenosín trifosfato (ATP) y la regulación de canales de transporte de iones. Su alteración determina un transporte anormal de iones en un gran número de células epiteliales en diferentes sistemas y órganos, principalmente del tracto gastrointestinal y respiratorio (8-12).

**GENÉTICA**

Se trata de un trastorno autonómico recesivo limitante más frecuente en raza blanca. Según los estudios

la mutación se localiza en un único locus del brazo largo del cromosoma 7. Este gen codifica una proteína denominada *regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística* (RTFQ y siglas en inglés CFTR) el cual interviene en la producción de sudor (1). Se han realizado estudios que muestra la relación estrecha que ejerce sobre

los canales iónicos, además tiene un factor inhibitorio sobre el canal de sodio, con un mecanismo aun no determinado. El RTFQ está caracterizado como regulador central de transporte de agua y sal a través de diversos epitelios. En la FQ esta proteína funciona al mínimo o no funciona en lo absoluto, este inconveniente da lugar a que se desarrolle la

cascada fisiopatología que origina la enfermedad. La mutación f508 se encuentra en aproximadamente en 70% de los cromosomas, los casos restantes se explican por más de 700 mutaciones, ninguna de las cuales explica más de 2% de los casos (12). Las mutaciones relacionadas en el gen de RTFQ se clasifican en los siguientes grupos (ver tabla 1)

Tabla 1

- Mutaciones de Clase I: No producción de la proteína CFTR (la más común: G542X).
- Mutaciones de Clase II: Procesamiento defectuoso de la proteína (DF508, NN1303K,...).
- Mutaciones de Clase III: Regulación defectuosa del canal de cloro (G551D).
- Mutaciones de Clase IV: Transporte defectuoso de la corriente de Cl<sup>-</sup> (R117H, R334W,...).
- Mutaciones de Clase V: Reducción de la síntesis de ARNm.

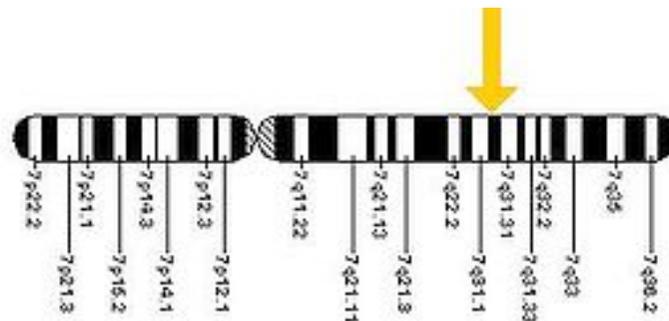


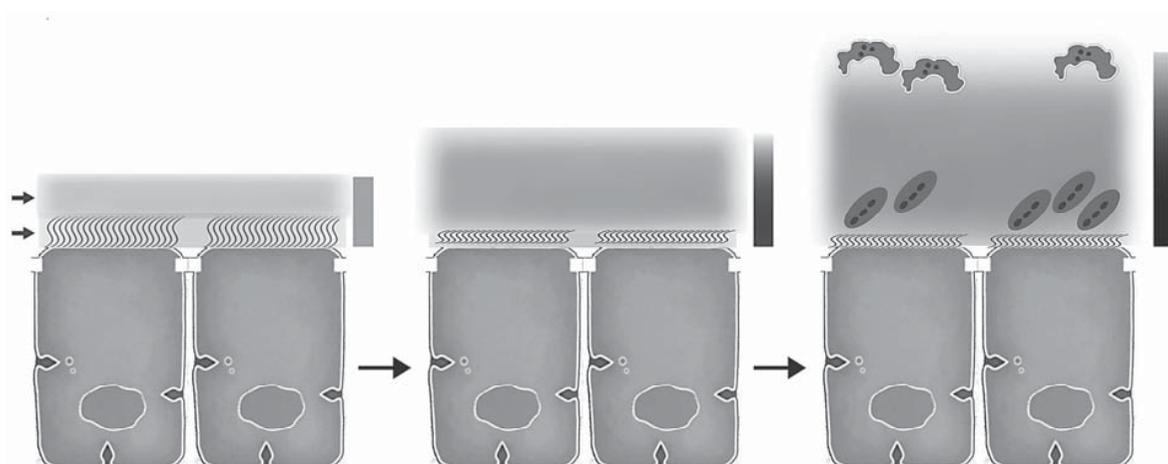
Figura 1. Localización de la mutación en el cromosoma 7.

## FISIOPATOLOGÍA

En la FQ se afecta el sistema respiratorio, las secreciones son más difíciles de eliminar, ya que el moco se vuelve más viscoso y elástico, el aumento de viscosidad en las secreciones forja un medio para las complicaciones. La consecuencia de este trastorno es la presencia de una cantidad insuficiente de agua en la superficie de las vías

respiratorias para formar la capa líquida periciliar e hidratar las secreciones, logrando obstrucción de las vías respiratorias, la cual causa las infecciones crónicas. El sistema de depuración del moco (DM) parece tener una importancia capital para la defensa de las vías respiratorias, esta condición crea un medio propicio (rico en nutrientes) para las bacterias, que logran así eludir al sistema inmune.

Entre otros elementos importantes de este sistema defensivo destacan leucocitos residentes a nivel local (por ejemplo, macrófagos alveolares y de las vías respiratorias) (9). También se postula que el fenómeno del movimiento de cloruro hacia el exterior de la célula, también provoca desecamiento del moco y de las secreciones pancreáticas y biliares.



**Figura 2. a-** El pulmón normal mantiene una capa de LPC cuya altura se aproxima a la de un cilio desplegado, hidrata normalmente la capa de moco, y las secreciones de las superficies de las vías respiratorias son aerobias. **b-** Al principio de la neumopatía de la FQ, las anomalías del transporte de iones causan la depleción de la capa de LPC evitando el movimiento normal de los cilios y causando el espesamiento de la capa de moco para comenzar a interferir con los cilios. **c-** En la neumopatía de la FQ avanzada se acumula una masa de moco notablemente deshidratada y anaerobia en la luz de las vías respiratorias, que llega a adherirse a la superficie de las vías respiratorias debido a la pérdida de la capa de LPC, y propicia el crecimiento de microcolonias de *Pseudomonas* en una estructura de biofilm. Los neutrófilos reclutados son incapaces de penetrar en la capa de moco espesada y, en consecuencia, no acceden a las

bacterias dentro del tapón de moco.

### COLONIZACIÓN BACTERIANA

La colonización e infección del árbol bronquial en el paciente con FQ es consecuencia de procesos relacionados con la alteración del gen *CFTR* y para ello se han postulado diversas teorías, algunas de ellas no demostradas en su totalidad (4). Con la deshidratación de las superficies de las vías respiratorias de la FQ y la formación de placas de moco, se crean las condiciones favorables para la aparición de infección bacteriana crónica y la subsiguiente respuesta inflamatoria. Las principales bacterias que se aíslan en el aparato respiratorio son: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Burkholderia cepacia*, ya que las condiciones que tiene el epitelio pulmonar se considera un ambiente adecuado para el desarrollo de la infección. También se ha

demostrado que dichos gérmenes inducen el inicio de una cascada de eventos que conllevan a la obstrucción, la infección crónica, inflamación, daños tisulares e insuficiencia de la ventilación, principalmente cuando se asila *Pseudomonas*, por que representa una difícil erradicación en las vías respiratorias. *La P. aeruginosa* es el microorganismo más prevalente que coloniza la vía respiratoria en los enfermos con FQ. Una de las propiedades que caracteriza el desarrollo de *P. aeruginosa* en el pulmón del paciente con FQ es la hipermutabilidad, a diferencia de lo que acontece en las infecciones agudas por este microorganismo (10). Aparece en el 50% de los pacientes menores de 18 años y en más del 80% de los de mayor edad. La colonización-infección por *P. aeruginosa* se relaciona claramente con una mayor morbilidad y mortalidad en el paciente con FQ; se ha evidenciado un progresivo deterioro de la función pulmonar y una supervivencia menor, y se

ha comprobado que su adquisición en edades tempranas influye negativamente en el pronóstico de la enfermedad (2-6-8). Comportamiento de *Pseudomonas* en el pulmón de la FQ ha sido muy útil en cuanto al conocimiento de la fisiopatología de la FQ, al tiempo que ha aportado esperanzas de nuevos objetivos terapéuticos.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La gran variedad de las mutaciones promueven las manifestaciones clínicas, aunque existe una prevalencia en la afectación pulmonar y del aparato digestivo. La FQ se presenta en tres formas principales.

1. **Ileco meconial.**
2. **Mal absorción Intestinal.**
3. **Infecciones del tracto respiratorio bajo (ITRB).**

## APARATO RESPIRATORIO

Las manifestaciones pulmonares suelen consistir en tos y sibilancias crónicas aunadas a infecciones recurrentes o crónicas. La tos es el síntoma más constante, se describe al inicio como seca y brusca, poco a poco se torna con expectoración mucopurulenta. Los datos físicos de FQ incluyen tórax en tonel, uso de músculos accesorios de la respiración, hipocratismo digital, acropaquias,

osteoartrópata física pulmonar y cianosis, la cual es tardía. Conforme la enfermedad avanza, aparece la intolerancia al esfuerzo, disnea y retraso del crecimiento. Los hallazgos radiológicos no son patognomónicos pero ayudan al personal médico a su diagnóstico, se puede observar hiperinsuflación y engrosamiento de la pared bronquial, atelectasias y adenopatía hilar, otras como formación de quistes, bronquiectasia y crecimiento de la arteria pulmonar y del ventrículo derecho sugieren progresión de la enfermedad.

## DIAGNOSTICO

Prueba de sudor: La determinación de electrolitos en el sudor, o prueba de sudor, es la principal herramienta para el adecuado diagnóstico de la FQ desde la publicación de Gibson y Cooke(7) del método de iontoforesis con pilocarpina (este método recibió el nombre de QPIT: quantitative pilocarpine iontophoretic test).

La prueba del sudor consta de tres etapas: estimular la sudoración, recoger el sudor y por último, determinar la concentración de electrolitos (15) El resultado de la prueba se considera:

- Positivo valores >60 mEq/l de Cl-
- Negativo valores <50 mEq/l de Cl-
- Dudoso valores entre 50 y 60 mEq/l de Cl-

También se debe citar la prueba de desecación o cristalización del sudor, método que puede servir de gran ayuda en el diagnóstico de FQ. La cual adopta formas en

figuras de «helecho» o «dendritas» muy características, cuando se coloca la muestra en una placa de vidrio y se deja secar.

## TERAPIA ANTIMICROBIANA

La aplicación de la terapia antimicrobiana en la FQ va destinada idealmente a la eliminación de la colonización e infección por *P. aeruginosa* por que continúa siendo la piedra angular para evitar la progresión de la enfermedad (3-5-8-9). La terapia inicialmente consiste en la erradicación de las colonias, sin embargo se menciona que es casi imposible la eliminación cuando se ha alcanzado un estadio de infección crónica en FQ, varias teorías han tratado de aclarar esta tolerancia al antibiótico, basadas en característica fenotípicas y en la capacidad de mutación del germen, también se toma en cuenta el daño anatómico que presenta el hospedero. Esta condición implica la necesidad de utilización preferente de fármacos que provoquen muerte bacteriana (bactericidas) y, si es posible, bactericidas de acción rápida, con el fin de retrasar y/o prevenir la activación de enzimas que deterioran el tejido tisular y evitar la disminución de la ventilación pulmonar. (13-16)

Tabla 2. Esquema de tratamiento antimicrobiano en la colonización y la infección por *Pseudomonas aeruginosa*

Esquemas de tratamiento antimicrobiano en la colonización y la infección por *Pseudomonas aeruginosa*

Primer cultivo positivo por <i>P. aeruginosa</i>			
Situación clínica	Tratamiento de elección	Alternativa	Comentarios
Sin clínica	Ciprofloxacino oral + tobramicina inhalada 30-40 mg/kg/día, > 6 años: 300 mg/12 h 3-4 semanas < 6 años: 80 mg/12 h o colistina inhalada 1-3 millones de U/12 h	Tratamiento i.v. <sup>a</sup> ± tratamiento inhalado <sup>b</sup>	Realizar cultivo al mes del tratamiento: Si es negativo, mantener tratamiento inhalado 6-12 meses mientras persista la negatividad Si es positivo, nuevo ciclo terapéutico oral e inhalado o iniciar tratamiento i.v. ± tratamiento inhalado, realizar un nuevo cultivo y si continúa siendo positivo, tratar como si fuese colonización crónica
Infección aguda	Tratamiento i.v. <sup>a</sup> ± tratamiento inhalado <sup>b</sup> 14-21 días		Iniciar tratamiento inhalado durante o al finalizar tratamiento i.v. <sup>a</sup> En multiresistencia adecuar tratamiento al perfil de sensibilidad Tras remisión clínica postratamiento, realizar cultivo y aplicar criterios del punto anterior

v.: vía intravenosa.  
Tratamiento como en el caso de la exacerbación. <sup>b</sup>Tobramicina o colistina.

## RESUMEN

La fibrosis quística es un trastorno autonómico recesivo, provocado por la mutación del cromosoma 7, caracterizado por lesión en el sistema digestivo y daño pulmonar. El criterio diagnóstico se realiza través de los cloruros en sudor, el cual evidencia disfunción del canal de cloruro. Existe una relación directa con la capacidad de función del gen *CFTR* el cual brinda conocimiento sobre el daño epitelial pulmonar y a su vez explica la susceptibilidad del hospedero para contraer gérmenes difíciles de erradicar, como *Pseudomonas aeruginosa*, en este concepto se basa mucho de su manejo antimicrobiano tanto para evitar la infección crónica como para retrasar el deterioro de la condición del paciente.

## BIBLIOGRAFIA

1. Antiñolo G, Chillón M, Sánchez J. Genética de la fibrosis quística. En: Dapena Fernández FJ (ed.). Fibrosis quística. Atención integral, manejo clínico y puesta al día. Granada: Editorial Alhulia Salobreña; 1998. p. 41-82.
2. De Gracia J, Álvarez A, Mata F, Guarner L, Vendrell M, Gartner S, et al. Fibrosis quística del adulto: estudio de 111 pacientes. Med Clin (Barc). 2002;119:605-9. [Medline][Artículo].
3. Denton M, Wilcox MH. Antimicrobial treatment of pulmonary colonization and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. J Antimicrob Chemother. 1997;40:468-74. [Medline].
4. Donaldson SH, Boucher RC. Update on the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. Curr Opin Pulm Med. 2003;9:486-91. [Medline].
5. Doring G, Conway SP, Heijerman HG, Hodson ME, Hoiby N, Smyth A, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. Eur Respir J. 2000;16:749-67. [Medline].
6. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mor-
7. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in cystic fibrosis utilizing pilocarpine by iontophoresis. Pediatrics 1959; 23: 545-563.
8. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003;15:918-51.
9. Matsui H, Verghese MW, Kesimer M, et al: Reduced three-dimensional motility in dehydrated airway mucus prevents neutrophil capture and killing bacteria on airway epithelial surfaces. J Immunol 2005; 175: 1090-1099.
10. Oliver A, Cantón R, Campo P, Baquero F, Blázquez J. High frequency of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection. Science. 2000;288:1251-4. [Medline].
11. Rajan S, Saiman L. Pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. Semin Respir Infect. 2002;17:47-56. [Medline].
12. Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. Lancet. 2003;22:681-9.
13. Saiman L, Siegel J. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference on Infection Control Participants. Infection control recommendations for patients with

tality and morbidity in young children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2002;34:91-100. [Medline].

- cystic fibrosis: microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. *Am J Infect Control*. 2003;31 3 Suppl:S1-62.
14. Tsui LC, Buchwald M, Barker D, Braman JC, Knowlton R, Schumm JW, et al. Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker. *Science*. 1985;29:1054-7.
  15. Vázquez C. La prueba del sudor en el diagnóstico de la fibrosis quística. En: Dapena Fernández FJ (ed.). *Fibrosis quística. Atención integral, manejo clínico y puesta al día*. Granada: Editorial Alhulia Salobreña; 1998. p. 311-324.
  16. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest*. 2004;125 1 Suppl:S1-39.