

Tú respiras sin pensar...  
yo sólo pienso en respirar.

## FIBROSIS QUÍSTICA

La Fibrosis quística es una enfermedad genética, de herencia autosómica recesiva, presente en todo el mundo, pero más frecuente en la raza caucásica, donde una de cada 25 personas es portadora heterocigota sana. La enfermedad es causada por una mutación en el gen CFTR ubicado en cromosoma 7 (banda q31) y se codifica una proteína llamada CFTR (proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística); las anomalías en dicha proteína llevan a disminución de la conductancia del cloro, incremento de la conductancia del sodio, aumento del diferencial de potencial a través del epitelio y defectos en el transporte de fluidos transepiteliares.

Como se había mencionado la fibrosis quística es una enfermedad de herencia autosómica recesiva, por lo que si los 2 padres son portadores, en cada gestación las probabilidades en sus descendientes son:

- 25% afectados
- 50% portadores
- 25% sanos

¿En que casos debe solicitarse un estudio molecular?

- Cuando existe sospecha clínica, incluso si los electrolitos en sudor son normales.
- Historia de hermano con fibrosis quística.
- En pacientes con ausencia congénita bilateral de conductos deferentes, aspergilosis broncopulmonar alérgica y pancreatitis crónica idiopática, pues estas enfermedades se asocian a mutaciones de CFTR.

### **Diagnóstico**

El diagnóstico de fibrosis quística se basa en la combinación de criterios clínicos y la demostración de la anomalía de CFTR, documentada por iontoforesis elevada o por la identificación de mutaciones conocidas como causantes de fibrosis quística, o por diferencia del potencial nasal.

## 1. Clínica:

La fibrosis quística es una enfermedad autosómica recesiva que se caracteriza por la disfunción de las glándulas exocrinas (sudoríparas, bronquiales, intestinales, pancreáticas exocrinas, hepáticas, etc); el resultado es la alteración química y física de las secreciones, lo que lleva a espesamiento y precipitación de las mismas principalmente en los bronquios y en el páncreas exocrino, con obstrucción de los canalículos excretores de las glándulas e interferencia de su función, las principales anomalías están dadas por:

- Concentración anormal de iones inorgánicos en las secreciones glandulares serosas, que se refleja en aumento de cloruro de sodio en sudor.
- Aumento en la viscosidad de las secreciones glandulares mucosas que conduce a obstrucción de los canales excretores y pérdida secundaria de la función glandular.
- Suceptibilidad anormal a la colonización endobronquial crónica por un grupo especial de bacterias, como pseudomonas aeruginosa, entre otras.

Los síntomas clínicos más predominantes son:

- Sudor con mayor contenido de sal.
- Bronquitis crónica.
- Insuficiencia pancreática con síndrome de mala absorción.

## Signos y síntomas de fibrosis quística según grupos de edad

Recién nacidos y lactantes menores	Lactantes	Preescolares	Escolares	Adolescentes o adultos
Íleo meconial	Tos y/o sibilancias recurrentes o crónicas que no mejoran con tratamiento	Tos crónica con expectoración purulenta o sin ella, sin respuesta al tratamiento	Síntomas respiratorios crónicos inexplicables	Enfermedad supurativa pulmonar crónica inexplicable
Ictericia neonatal prolongada	Neumonía recurrente o crónica	Sibilancias crónicas recurrentes inexplicadas sin respuesta al tratamiento	Pseudomonas aeruginosa en secreción bronquial	Hipocratismo digital
Síndrome edematoso, anemia, desnutrición	Retardo en el crecimiento	Incremento deficiente de peso y talla	Sinusitis crónica, poliposis nasal	Dolor abdominal recurrente
Esteatorrea, síndrome de malabsorción	Diarrea crónica	Dolor abdominal recurrente	Bronquiectasias	Pancreatitis
Incremento ponderal inadecuado	Prolapso rectal	Prolapso rectal	Diarrea crónica, síndrome de obstrucción intestinal distal	Síndrome de obstrucción intestinal distal
Vómito recurrente	Sudor salado	Invaginación intestinal	Pancreatitis	
	Hiponatremia e hipocloremia crónicas	Diarrea crónica	Prolapso rectal, hepatomegalia	Cirrosis hepática e hipertensión portal
	Historia familiar de fibrosis quística o muerte en lactantes o	Hipocratismo digital		Retardo en el crecimiento

	hermanos vivos con síntomas sospechosos			
		Hiponatremia e hipocalemia crónicas		Esterilidad masculina con azoospermia. Disminución de fertilidad en mujeres
		Hepatomegalia o enfermedad hepática inexplicable		
		Poliposis nasal		

### **Criterios diagnósticos para fibrosis quística:**

Una o más características fenotípicas ó

Historia de un hermano con fibrosis quística ó

Una prueba o una tamización neonatal positiva más dos pruebas de sudor positivas ó

Identificación de dos mutaciones en cada uno de los genes de la CFTR ó

Anormalidad del potencial nasal

### **2.Pruebas de laboratorio:**

- **Prueba sudor:** Es una prueba que consiste en análisis cuantitativo o cualitativo para determinar la concentración electrolítica del sudor mediante la estimulación de la producción de este con pilocarpina. Es el examen fundamental para la comprobación del diagnóstico.

El análisis cualitativo mide indirectamente la concentración de sodio y de cloro mediante la medición de conductividad u osmolaridad; se usa como tamización. La prueba cuantitativa de sudor mide directamente la concentración de sodio y de cloro; esta es la prueba confirmatoria.

Los valores de referencia según técnica para las pruebas de tamización son:

- Positivo: > 80 mmol/l
- Limítrofe: 50-80 mmol/l
- Negativo: < 50 mmol/l

### **Indicaciones para realizar electrolitos en sudor**

<b>Respiratorias</b>	<b>Digestivas</b>	<b>Otras</b>
Tos crónica o persistente de causa no precisa	Íleo meconial	Sudor salado
Neumonías a 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	Hermano fallecido por causa respiratoria
		Hermano con diagnóstico de fibrosis quística

- **Diferencia de potencial nasal:** Esta prueba indica el transporte de sodio por los canales de sodio sensibles amiloride o isoproterenol. En el paciente sano es negativa (-20 a -30 mV), y aumenta moderadamente (hacia cero) después de la aplicación de amiloride.

En el paciente con fibrosis quística la diferencia de potencial nasal es mucho más negativa (-42 mV), la respuesta a amiloride es exagerada y la respuesta a las soluciones libres de cloro y de isoproterenol es muy pequeña o nula.

- **Análisis de mutaciones:** La enfermedad se produce por mutación en el gen que codifica la CFTR, que es una cadena única polipeptídica que contiene 1480 aminoácidos y funciona como un canal de cloro mediado por AMP cíclico, lo cual regula el balance de iones y agua a través del epitelio. Las diferentes mutaciones en el gen de la CFTR se clasifican (correlación genotipo-fenotipo) en cinco clases (I, II, III, IV, V) de acuerdo con la influencia de la mutación en la función y/o síntesis de la CFTR:

Las mutaciones de clases I, II y III usualmente se asocian al fenotipo de fibrosis quística clásica con insuficiencia pancreática. La pérdida o alteración de la función de CFTR como canal de cloro es clave para el desarrollo del fenotipo.

Para que una mutación cause fibrosis quística debe reunir uno de los siguientes criterios:

- Producir cambio en la secuencia de aminoácidos que afecte la síntesis y/o función de la CFTR
  - Introducir un codón de terminación prematura
  - Alterar los nucleótidos invariables de los sitios de empalme del intrón
  - Producir una secuencia nueva de aminoácidos.
- **Tamización neonatal:** identifica valores altos de tripsinogeno inmunioreactivo (TIR) en sangre del recién nacido, esta medición debe realizarse en el primer de vida del paciente, preferiblemente entre el 2 y 5 día. El valor de referencia es 60-70 ng/ml, dependiendo del laboratorio, si se encuentra elevado, el paciente está en riesgo de tener fibrosis quística.

### **Tratamiento de las afecciones respiratorias:**

**Exacerbaciones pulmonares:** a pesar que la afección pulmonar en el paciente con fibrosis quística se caracteriza por infección crónica de la vía aérea inferior y bronquiectasias, hay

reagudizaciones del proceso infeccioso denominadas exacerbaciones pulmonares.

**Síntomas y signos:** Con cuatro diferentes sistemas de puntuación los signos y síntomas de mayor predicción de exacerbaciones pulmonares son:

- Incremento en la frecuencia de la tos
- Incremento en el volumen y variaciones en las características del esputo
- Disminución del apetito y/o pérdida de peso
- Aumento en la frecuencia respiratoria
- Cambios en la auscultación pulmonar

Además, es necesario tener presente ciertos exámenes paraclínicos que dan soporte al diagnóstico de exacerbación como son:

- Función pulmonar disminuida en pacientes mayores de seis años y/o desaturación
- radiografía de tórax con nuevos infiltrados y/o incremento del atrapamiento de aire

**Tratamiento del paciente con exacerbación pulmonar:** El éxito del tratamiento depende del diagnóstico oportuno y del comienzo de un plan de tratamiento que conste de antibióticos, un programa intenso de higiene bronquial y soporte nutricional.

- **Antibióticos:** La administración de antibióticos para el control de la infección en un paciente con exacerbación pulmonar debe basarse en la sensibilidad del microorganismo aislado, cuando esto sea posible. De lo contrario, sin germen aislado, se debe iniciar tratamiento empírico teniendo en cuenta los cultivos previos y su sensibilidad. Debe tenerse presente la relevancia de *Pseudomonas aeruginosa* en estos casos, por su efecto deletéreo sobre el parénquima, con rápida disminución de la función pulmonar. Por lo tanto, deben escogerse siempre los fármacos que tengan mejor actividad contra este germen, por tiempo no menor de catorce días.

- **Broncodilatadores:**

**Beta2 agonistas de acción corta:** Deben usarse en aerosol presurizado con aerocámara antes de la terapia, tratamientos nebulizados y ejercicio, como también a libre demanda en aquellos pacientes que presentan clínicamente sibilancias y que demuestran respuesta broncodilatadora significativa.

**Beta2 agonistas de acción prolongada:** Utilizar en aerosol presurizado con aerocámara, asociado siempre a corticoide Inhalado, en mayores de 2 años, en los casos de hiperreactividad bronquial grave, en los cuáles se demuestren beneficios clínicos y/o funcionales.

- **Corticoides**

**Corticoides sistémicos:** Prednisona: Usar en obstrucción aguda severa de la vía aérea como solución corta de 5-7 días; uso prolongado en Aspergilosis broncopulmonar alérgica

**Corticoides inhalatorios:** Indicado en pacientes con hiperreactividad bronquial

moderada y severa demostrada. No hay beneficio con el uso prolongado en niños asintomáticos

- **Mucolíticos**

**DNasa (Desoxiribonucleasa recombinante humana o Alfa-Dornasa):** Usar en exacerbaciones, independientemente de la edad. Uso crónico en pacientes estables: Indicado en los siguientes casos:

- Preescolares con enfermedad moderada a severa con respuesta clínica, reevaluar en tres meses.
  - Pacientes capaces de realizar pruebas de función pulmonar reproducibles (variabilidad entre test < 5%).
  - Deterioro de al menos 10% en su función pulmonar basal, corroborado durante 3 meses en pruebas mensuales.
  - Pacientes que cumplan estrictamente la terapia convencional
- **Solución hipertónica:** Es una alternativa segura que se debe utilizar desde el diagnóstico.
  - **Antiinflamatorios:**  
**Azitromicina:** es un antibiótico del grupo de los macrólidos con efecto demostrado antiinflamatorio. Indicado en pacientes que tengan o hayan tenido infección por *Pseudomonas aeruginosa*. El inicio de acción es lento (1-2 meses) y debe usarse por lo menos durante 6 meses.
  - **Terapia Respiratoria:** Es la principal herramienta del tratamiento respiratorio. Debe ser practicada en todos los pacientes por lo menos dos veces por día desde el momento del diagnóstico de la enfermedad de forma permanente y aumentar el número de intervenciones en los períodos de crisis o sobre infección.

Se tendrá en cuenta la estrategia de Higiene bronquial que consiste en:

- Dilatar la vía aérea para lograr un flujo de aire retrógrado que movilice las secreciones
  - Movilizar las secreciones desde la pequeña vía aérea
  - Transportarlas hasta las vías de mayor calibre
  - Evacuarlas a través de las técnicas de espiración forzada.
- **Rehabilitación Pulmonar:** Incluye una serie de estrategias que pretenden mantener o aumentar las capacidades físicas generales y específicas; con la intervención de un equipo multidisciplinario, que tengan planes individualizados para los pacientes según sus características propias.
  - **Deportes y recreación:** Realizar actividad física y deporte tan pronto como le sea posible, de preferencia deportes aeróbicos.

- **Otros Tratamientos**

**Broncoscopía:** esta indicada en:

- Diagnóstico microbiológico
  - No responden a tratamiento e.v
  - Deterioro progresivo a pesar del tratamiento
- Aspirado terapéutico
- Atelectasia sin o con uso de Dnasa intraluminal
- Otras indicaciones
  - Obstrucción bronquial que no responde a tratamiento para excluir Bronco malacia
  - Lavado para macrófagos cargados con grasa y celularidad.
- **Oxigenoterapia ambulatoria:** Asistencia Ventilatoria Mecánica Domiciliaria No Invasiva (VNI): Es útil en pacientes con fibrosis quística de moderada a grave que requieren oxígeno nocturno, su indicación combinada mejora el intercambio gaseoso durante el sueño más que la oxigenoterapia exclusiva. Es recomendable su indicación en pacientes en espera de trasplante de pulmón como VNI nocturna y post trasplante. Puede jugar un rol complementario en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda secundaria a exacerbaciones infecciosas y en aquellos pacientes con tos pobre y debilidad muscular.
- **Trasplante pulmonar:** Es la terapia mas agresiva para la etapa terminal de la fibrosis quística considerando especialmente que en el 80% de los pacientes la causa de muerte es la falla respiratoria.

## COMPLICACIONES RESPIRATORIAS DE FIBROSIS QUÍSTICA

- Insuficiencia respiratoria
- Dolor torácico
- Neumotórax y neumomediastino
- Hemoptisis
- 5.- Aspergilosis
- Aspergilosis broncopulmonar alérgica

## ASPECTOS NUTRICIONALES Y GASTROENTEROLOGICOS ASOCIADOS A FIBROSIS QUÍSTICA

Los pacientes con fibrosis quística presentan una alta prevalencia de desnutrición aguda y crónica, las principales causas son la baja ingesta alimentaria, el alto requerimiento calórico secundario a exacerbaciones y las pérdidas aumentadas a través de las deposiciones, debido a la mala absorción. La monitorización debe ser regular, existen períodos críticos en que el aspecto nutricional debe ser especialmente considerado:

- Los primeros 12 meses después de hecho el diagnóstico de fibrosis quística
- El primer año de vida en los lactantes diagnosticados precozmente, hasta que alcancen un ritmo de crecimiento normal en peso, talla y circunferencia craneana
- Período peri-pubertad: 9 a 16 años en niñas y 12 a 18 en niños
- Durante exacerbaciones y/o sobre infecciones.

### Evaluación Nutricional:

- **Anamnesis Actual:** Hábitos y horarios de alimentación, apetito y sus fluctuaciones, grado de rechazo, intolerancia y preferencias de alimentos.
- **Específica nutricional:**
  - Estimar la ingesta diaria: composición, preparación y aceptación de las fórmulas lácteas y comidas.
  - Suplementos, medicinas alternativas u otros complementos
  - Enzimas pancreáticas: Horarios y método, unidades de lipasa con cada alimentación, calcular unidades/Kg/día.
  - Otros medicamentos
- **Síntomas digestivos:**
  - Pirosis y epigastralgia
  - Vómitos secundarios a retraso del vaciamiento gástrico, a deglución de secreciones e hipersecreción ácida gástrica
  - Dolor peri umbilical y distensión abdominal secundarios a mala absorción de grasas, o por enteropatía secundaria a sobrepoblación bacteriana
  - Dolor hopogastrico: En pacientes de mayor edad sospechar colopatía fibrosante secundaria a dosis altas de enzimas (inflamación y estenosis del colon derecho). El síndrome de obstrucción distal puede simular una apendicitis aguda y/o producir obstrucción intestinales
  - Costipación: Generalmente subclínica, se detecta a la palpación abdominal
  - Dolor e hipocondrio derecho: evaluar la posibilidad de litiasis biliar.
- **Examen físico:** Valorar el aspecto global, evaluar masas musculares y masa grasa, detectar signos de carencias específicas (piel, mucosas, fenéreos), en piel buscar telangiectasias, medidas antropométricas expresadas en peso, talla, relación peso/talla, porcentaje de peso ideal para la talla en menores de 2 años e IMC.
  - **Examen abdominal:**
    - Circulación venosa colateral en pared abdominal



- Tamaño del brazo (hipertensión portal)
  - Hígado: la primera manifestación de su compromiso suele ser la hepatomegalia y posteriormente, en un hígado cirrótico, su aumento de consistencia.
- **Evaluación de laboratorio:**
    - Test de elastasa fecla
    - Esteatocrito ácido de deposiciones
    - Niveles plasmáticos vitaminas A,E y D

#### Recomendaciones Nutricionales:

No existe un método exacto para establecer los requerimientos de energía del paciente, ya que esta se evaluara en base al crecimiento adecuado y a los depósitos grasos, en general, el aporte calórico total se establecerá entre 120 y 150% de la ingesta dietética recomienda (RDI), con un aporte de grasa que represente el 40% del total de calorías; para las proteínas se recomienda un 15-20% mayor de la RDI.

El uso de enzimas pancreáticas (lipasas, proteasas, amilasas) y el manejo de la dosis debe ser evaluado por el gastroenterólogo, el objetivo del tratamiento debe ser controlar los síntomas, para mejorar la esteatorrea.

#### Bibliografía:

- Diagnóstico de Fibrosis Quística en la Edad Pediátrica. México: Secretaria de Salud, 2013.
- Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica. Guía de Práctica Clínica en el Tratamiento del niño con Fibrosis Quística. 2010.
- Grupo Técnico, Programa de Fibrosis Quística; Unidad de Salud Respiratoria; Subsecretaría de Redes Asistenciales Ministerio de Salud. Programa Nacional de Fibrosis Quística Orientaciones Técnicas Programáticas para Diagnóstico y Tratamiento. 2012.