

Fibrosis quística

Cystic fibrosis

FRANCHI Luis Miguel¹

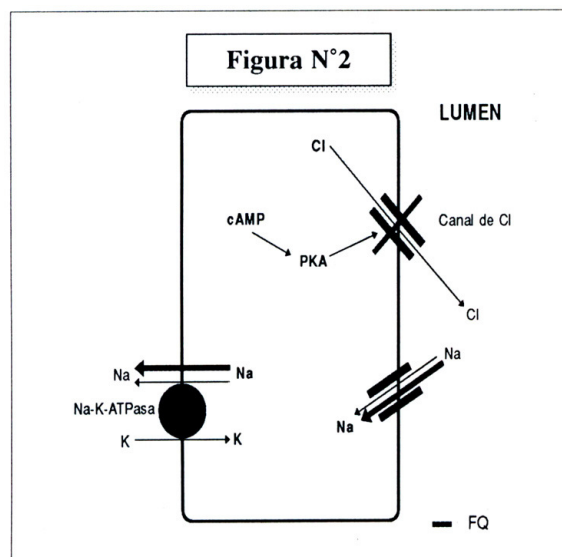
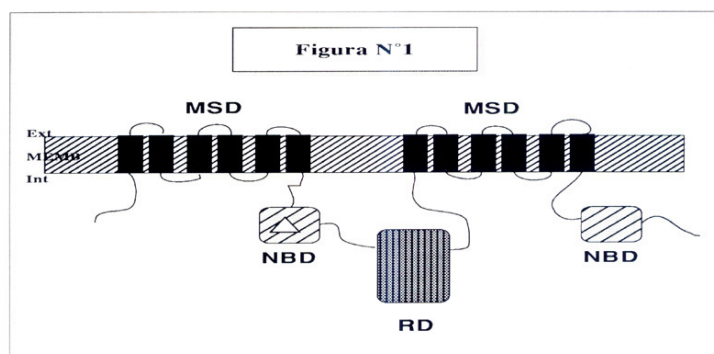
La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad sistémica, caracterizada principalmente por la presencia de secreciones viscosas en las vías aéreas y tracto digestivo y una eliminación excesiva de cloro y sodio por el sudor. Reportada inicialmente por Andersen en 1938 (1), esta enfermedad presenta una clara variación racial en su incidencia. Ocurre en 1:2000 nacidos vivos caucásicos, 1: 30,000 nacidos vivos negros y 1: 90,000 nacidos vivos orientales (2). La incidencia en la población latina no está bien determinada pero se estima en aproximadamente 1: 4500 nacidos vivos (3). En el Perú se considera una enfermedad infrecuente; Tori describió 3 casos en 1966 (4) los cuales fueron diagnosticados clínicamente y con pruebas de sudor no estandarizadas. El reporte de casos, sin embargo, ha sido anecdótico desconociéndose la real incidencia en nuestro país. Esto probablemente se deba a la falta de sospecha clínica y de elementos adecuados para el diagnóstico.

La FQ, es una enfermedad congénita, de transmisión autosómica recesiva. Se estima que la incidencia de portadores del gen es de 1:25 en poblaciones de raza caucásica. En 1989 se describe por primera vez el gen responsable, localizándolo en el brazo largo del cromosoma 7(5). Desde entonces se han descubierto más de 230 diferentes mutaciones de este gen lo que probablemente explica la gran variabilidad clínica de esta enfermedad. La mutación más frecuente, denominada F508, produce la eliminación de una fenilalanina en la posición 508 de la cadena de aminoácidos y está presente en un 70% de casos (6). Aparentemente, los pacientes portadores de esta mutación tienen un compromiso pulmonar más severo y desarrollan insuficiencia pancreática.

PATOFISIOLOGÍA

En 1986 se demostró que las células de las glándulas sudoríparas y del epitelio respiratorio de los pacientes con FQ eran relativamente impermeables al cloro y tenían una absorción de sodio aumentada.

Estas dos anomalías conducen a las concentraciones altas de cloro y sodio en sudor características de esta enfermedad (7). Por otro lado, se logró identificar la proteína producida por el gen anormal (Figura N° 1), denominándola Regulador Transmembrana de Fibrosis Quística o CFTR por sus siglas en inglés (8-10). La estructura de esta proteína es similar a la de las que participan en el futuro transporte epitelial activo. Estudios posteriores a nivel del epitelio respiratorio sugieren que el CFTR es un canal de cloro defectuoso que impide el pasaje de este electrolito aumentando su concentración intracelular es necesaria una mayor absorción de sodio y por consiguiente de agua. Es muy probable que este fenómeno se repita en todo epitelio secretor del organismo.



Debido al proceso mencionado arriba hay, a nivel pulmonar, una reducción en el contenido de agua del líquido periciliar y un aumento de la viscosidad del moco bronquial que resulta en la obstrucción de las vías aéreas y acumulo de secreciones. A nivel pancreático ocurre un taponamiento de los conductos con disminución de la secreción enzimática produciéndose mala absorción y esteatorrea. En las glándulas sudoríparas el fenómeno se invierte y la alta concentración electrolítica intraluminal hace aumentar la producción de sudor.

Otros órganos afectados son el hígado (cirrosis biliar), testículos (azoospermia obstructiva) y las trompas de falopio (hipoactividad ciliar).

CLÍNICA

La presentación clínica de la FQ es muy variada (Tabla N° 1). En el periodo neonatal característicamente se presenta como tapón o ileo meconial, también debe incluirse en el diagnóstico diferencial de la hiperbilirrubinemia persistente o prolongada. En infantes y niños mayores puede presentarse como deshidratación con alcalosis metabólica e hipocloremia; sinusitis crónica; síndrome bronco-obstructivo a repetición asociado o no a esteatorrea; neumonía o atelectasia recurrente y pobre ganancia de peso (generalmente con apetito aumentado). En adultos puede ser causa de esterilidad principalmente en el hombre.

Tabla N°1
Características clínicas de la Fibrosis quística

SISTEME AFECTADO	% de Pacientes
TRACTO RESPIRATORIO	
Pólipos nasales	6-20
Pansinusitis	90-100
Bronquiolitis	100
Bronquitis	100
Bronquiectasias	100
TRACTO GASTROINTESTINAL	
Insuficiencia pancreática	85
Ileo meconial	10
Equivalente de Ileo meconial	10-30
Prolapso rectal	20
Intususcepción	1
Pancreatitis	5
Colelitiasis	?
Hígado graso	20
Fibrosis focal biliar	20
Cirrosis multilobar	5
ENDOCRINO	
Diabetes mellitus	15
Pubertad retardada	85
REPRODUCTOR	
Varones: Azoospermia obstructiva	98
Mujeres: Moco cervical espeso	mayoría

Desde el punto de vista respiratorio predomina el síndrome bronco-obstrutivo como resultado de la presencia de secreciones viscosas. Sin embargo, hasta un 50% de pacientes tienen hiperreactividad bronquial asociada la cual se demuestra con pruebas de estimulación con metacolina (12). El curso se caracteriza por períodos de estabilidad con broncoespasmo ocasional y eliminación de secreciones claras alternando con períodos de descompensación o exacerbaciones. Durante estos últimos hay aumento en el volumen de las secreciones con cambio de coloración, mayor dificultad respiratoria, pérdida de peso y, generalmente, fiebre.

El acúmulo de secreciones crea un medio adecuado para la colonización bacteriana, inicialmente por *Estafilococo aureus* y/o *Hemofilus influenzae* y posteriormente por *Pseudomonas aeruginosa* (variedad mucoide y/o no mucoide). La presencia de bacterias, principalmente de pseudomonas, estimula la infiltración de células inflamatorias a nivel bronquial y bronquiolar con liberación de mediadores inflamatorios (13). Como consecuencia hay un aumento de la hiperreactividad bronquial y destrucción de tejido con formación de bronquiectasias, las cuales favorecen la retención de secreciones y la colonización bacteriana creándose un círculo vicioso. El resultado final es un síndrome bronquítico crónico con atrapamiento de aire que eventualmente lleva a destrucción parenquimal, formación de quistes, fibrosis, y, finalmente, insuficiencia respiratoria crónica y muerte.

Las alteraciones descritas anteriormente se traducen en cambios radiológicos progresivos que van desde una acentuación mínima de la trama broncovascular con signos de atrapamiento de aire hasta el desarrollo de bronquioectasias y enfisema severo alternando con áreas de atelectasia y fibrosis (14). Durante las exacerbaciones hay un aumento en el atrapamiento de aire asociado a la presencia de nuevos infiltrados parenquimales y/o atelectasias.

Como se dijo anteriormente, la mayoría de pacientes (85%) con FQ presentan algún grado de insuficiencia pancreática. Inicialmente, el acúmulo de secreciones espesas taponan los conductos pancreáticos. Posteriormente, la destrucción tisular progresiva (por liberación de enzimas) lleva a la desaparición del tejido funcional y su reemplazo por grasa. Esto trae como consecuencia mala absorción, este atorrea y pérdida de peso. Interesantemente, hasta un 30% de pacientes con insuficiencia pancreática desarrollan hiperglicemia y/o pobre tolerancia a la glucosa por pérdida de la función de los islotes.

La presencia de malnutrición o de pobre ganancia de peso es otra de las características de esta enfermedad. Esto debido a dos factores principales: a) deficiencia calórica por mala absorción y/o pobre ingesta y b) gasto calórico incrementado por aumento del trabajo respiratorio e infecciones recurrentes. Debido a esto, los pacientes con FQ requieren una dieta sin restricciones y, muchas veces, suplementos calóricos para mantener la ganancia de peso. La mala absorción se mejora con reemplazo de enzimas como se discute más adelante.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de FQ se hace por sospecha clínica y se confirma con una prueba de sudor. El autor considera que la presencia de dos o más de las características mencionadas en la tabla N° 1 es indicación para realizar esta prueba. La única prueba de sudor aceptada internacionalmente es la estimulación por iontoforesis con pilocarpina descrito por Gibson y Cooke en 1959 (15). El uso de otros métodos para obtener sudor resulta en valores altamente variables y no confiables. Una concentración de cloro de 60 mEq/L o más, obtenida en dos pruebas seguidas con 80 a 100 mg de sudor confirman el diagnóstico.

Valores en el rango de 50 a 65 mEq/L pueden ser dudosos y merecen ser seguidos cautelosamente. Es necesario recalcar que ya que existen otras entidades asociadas a elevaciones de electrolitos en sudor (Tabla N° 2) se deben descartar éstas, clínicamente y/o con análisis de laboratorio, antes de establecer el diagnóstico de FQ.

Tabla N°2
Diagnóstico diferencial de electrolitos elevados en sudor

- Displasia ectodérmica
- Depósito de glucógeno Tipo I
- Deficiencia de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- Insuficiencia adrenal
- Hipoparatiroidismo familiar
- Colelitiasis familiar
- Malnutrición calórico-protéica
- Fucosidosis
- Diabetes insípida nefrogénica
- Enfermedad celiaca
- Síndrome de Klinefelter
- Mucopolisacaridosis
- Hipotiroidismo
- Síndrome de Mauriac
- Disfunción autonómica
- Pseudohipoaldosteronismo
- Infusión de PG E,
- Deprivación ambiental
- Hipogammaglobulinemia
- Anorexia nervosa

Con el descubrimiento del gen de FQ se abre una nueva alternativa para confirmar el diagnóstico de esta enfermedad. Actualmente es posible detectar, por análisis genético alrededor de 120 mutaciones diferentes de FQ que incluyen el 80 a 90% de casos. Existe, además, la posibilidad de medir niveles de tripsinógeno en sangre de recién nacidos como una prueba de descarte (3).

TRATAMIENTO

De lo mencionado anteriormente se deduce que el manejo de los pacientes con FQ requiere de un equipo compuesto por diferentes especialidades. Es necesario enfocar al paciente en conjunto y abordar varios problemas simultáneamente.

Una vez hecho el diagnóstico es necesario empezar una agresiva terapia respiratoria dirigida a facilitar la eliminación de las secreciones bronquiales.

Para esto se combina el uso de broncodilatadores en aerosol con el drenaje postural de manera rutinaria y de acuerdo a la severidad de los síntomas respiratorios. En casos leves a moderados es posible suplantar la fisioterapia por un programa de ejercicio aeróbico. Se debe enseñar a los padres el manejo de los aerosoles y la manera correcta de hacer el drenaje de secreciones, estimulando la tos y expectoración.

Los broncodilatadores más usados son los β -2 adrenérgicos. Existe evidencia de que el uso de anticolinérgicos como el bromuro de ipatropio también puede ser beneficioso (16). El uso de corticoides en aerosol puede ayudar en caso de una marcada hiperreactividad bronquial pero esto se basa en experiencia anecdótica. Por otro lado, el uso de corticoides sistémicos por tiempo prolongado, dirigidos a controlar el proceso inflamatorio bronquial, resulta en efectos secundarios importantes como el desarrollo de cataratas e intolerancia a la glucosa (17). Sin embargo, su uso por tiempo corto y durante exacerbaciones severas puede ser beneficioso.

Debido a la fácil colonización bacteriana se recomienda el uso frecuente de antibióticos durante las infecciones respiratorias altas. Es necesario determinar, hasta donde sea posible, el tipo de bacteria presente en las secreciones para poder orientar la terapia antimicrobiana adecuadamente. Esto es difícil en niños pequeños que no pueden expectorar. En estos casos la presencia de bacterias como *Estafilococo*, *Hemofilus* o *Pseudomonas* en el cultivo faríngeo es buen indicador de la colonización bronquial (18). Un cultivo faríngeo negativo, sin embargo, no descarta la posibilidad de colonización. Durante las exacerbaciones se debe hospitalizar al paciente y empezar antibióticos por vía endovenosa, generalmente por 10 a 14 días, además de intensificar la terapia respiratoria y el soporte nutricional.

Actualmente, se está investigando nuevas alternativas para mejorar la sintomatología pulmonar (19). El uso de amiloride en aerosol, con la finalidad de bloquear los canales de sodio e hidratar el moco, ha dado resultados favorables. Por otro lado, la administración de enzimas como la ADNasa, también por aerosol, fluidifica rápidamente las secreciones y mejora su eliminación pero su tolerancia varía entre los pacientes. Finalmente, luego del descubrimiento del gen de FQ y de la proteína que codifica, se está investigando la posibilidad de reemplazar el material genético defectuoso utilizando como vehículo una partícula viril en aerosol. Esto nos acercaría más a una cura definitiva de la enfermedad por lo menos a nivel pulmonar.

Debido a la naturaleza progresiva de la FQ la mayoría de pacientes desarrollan, tarde o temprano hipoxia crónica y cor pulmonale. Estos casos requieren de oxígeno suplementario inicialmente intermitente y luego permanente, con el fin de detener la aparición de hipertensión pulmonar. A este nivel se ofrece la posibilidad de trasplante de pulmón o corazón-pulmón como una alternativa para mejorar la calidad de vida (20).

Paralelamente a la terapia respiratoria es necesario garantizar un aporte calórico adecuado (21). Una vez documentada la presencia de este atoreo, macro o microscópica, es necesario empezar el reemplazo enzimático. Inicialmente se da una dosis de 500 a 1000 unidades de Lipasa por kilo de peso antes de cada comida y se monitoriza el efecto clínicamente.

Al mismo tiempo se incrementa el aporte calórico a 120 -150% de lo recomendado para la edad del paciente. Esto se logra con una dieta balanceada pero no restringida y con suplementos calóricos.

Además se deben suplementar las vitaminas liposolubles (A,D,E,K) (22). Con una terapia nutricional agresiva y un seguimiento cercano no debe haber razón para una pobre ganancia de peso en los pacientes.

COMPLICACIONES

Una de las complicaciones más comunes es el desarrollo de sinusitis crónica (23). Esto ocurre en 90 a 100% de los pacientes, por infección y colonización de los senos por las mismas bacterias halladas en el árbol tráqueo-bronquial. Se caracteriza por dolor de cabeza, rinorrea purulenta y opacificación de todos los senos paranasales. El manejo es a base de antibióticos, corticoides tópicos y, ocasionalmente, drenaje quirúrgico.

Entre 5 a 8% de pacientes con FQ presentan neumotórax espontáneo (24). Generalmente se debe a ruptura de bulas subpleurales aunque puede ser secundario a procedimientos. Se presenta como un episodio de dolor torácico súbito acompañado o

no de dificultad respiratoria. Una vez confirmado el diagnóstico se debe admitir al paciente para observación o drenaje. El problema generalmente recurre necesiéndose algún tipo de tratamiento definitivo.

En estos casos se deben considerar los planes futuros en lo que respecta a trasplante pulmonar. En general en aquellos pacientes que contemplan la posibilidad de trasplante, se recomienda la remoción quirúrgica de la o las bulas sin realizar pleurodesis. En caso contrario se puede hacer pleurodesis.

Otra complicación potencialmente fatal es la hemoptisis, esta puede ser menor (menos de 240 cc/ día o menos de 100 cc/día en pacientes adultos) o mayor (25). Se debe a la erosión de arterias bronquiales que, generalmente, se encuentran engrosadas al funcionar como circulación colateral de áreas poco ventiladas. En estos casos se debe admitir al paciente para una evaluación completa. Se debe monitorizar el estado hemodinámico, hematocrito, perfil de coagulación, función hepática y, si es necesario, transfundir sangre. Se recomienda el uso de antibióticos endovenosos luego de obtener cultivos. En la mayoría de pacientes el sangrado se detiene con el manejo descrito. Sin embargo, en algunos casos es necesario un tratamiento más agresivo incluyendo el taponamiento bronquial, lavado con salino frío, embolización de la arteria sangrante, etc.

Alrededor de 13% de pacientes con FQ se complican con aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) (26). Debido a que estas dos entidades comparten muchas características clínicas el diagnóstico de ABPA en FQ puede ser muy difícil. Se recomienda la prueba intradérmica a manera de despitaje pero en casos de alta sospecha se debe buscar evidencia serológica. El tratamiento es a base de corticoides sistémicos teniendo en cuenta las complicaciones mencionadas anteriormente.

Todos los pacientes con FQ desarrollan, eventualmente, insuficiencia ventilatoria. Esta puede ser aguda o crónica y el manejo varía de acuerdo a la causa. Si se trata de una situación potencialmente reversible o si el paciente está en un programa de trasplante se debe actuar agresivamente incluyendo el uso de ventilación asistida. En casos de insuficiencia ventilatoria crónica y terminal, en pacientes no incluidos en un programa de trasplante se recomienda intensificar la terapia médica pero evitar la ventilación asistida y a que, en esta situación, sólo se prolonga la etapa terminal de la enfermedad.

Entre 23 a 83% de pacientes con FQ presentan reflujo gastroesofágico con o sin esofagitis asociada (27). Se debe sospechar esto en pacientes con sintomatología respiratoria que no responde al tratamiento usual o en aquellos que refieren dolor abdominal recurrente. El diagnóstico se confirma con monitorización de pH esofágico y/o con un estudio contrastado de esófago y estómago. Se postula que la presencia de reflujo se debe a una combinación de factores como malnutrición y debilidad diafragmática, aumento de la presión intraabdominal (talvez secundaria a la tos crónica) y aumento de la presión negativa intratorácica por enfermedad pulmonar. El manejo es a base de antiácidos y estimulante de la motilidad gástrica aunque algunos casos requieren corrección quirúrgica. Otras complicaciones digestivas incluyen cirrosis biliar e hipertensión portal.

PRONÓSTICO

Antes de la introducción de la fisioterapia respiratoria, del uso agresivo de antibióticos y del soporte nutricional, el promedio de vida de un paciente con FQ era de 9 a 12 años. Sin embargo, en las últimas cuatro décadas se ha evolucionado mucho en el manejo de esta enfermedad. Actualmente la vida media de un paciente con FQ es de 28 a 30 años y se estima que cada año que pasa este promedio mejora en 1 año (28). Es indudable que, a medida que aumenta el conocimiento de la patofisiología y genética de esta enfermedad, el pronóstico se hace más favorable y nos acercamos a la cura definitiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andersen D, Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. *Am J Dis Child* 1938; 56: 244-399.
2. Aitken ML, Fiel SB. Cystic fibrosis disease a month Jan 1993.
3. Macri CN, Gentile AS, Manterola A, et al. Epidemiology of cystic fibrosis in latin america. *Pediatr Pulmonar* 1991; 10: 249-253.
4. Tori CA. Enfermedad fibroquística del páncreas (mucoviscidosis). Tesis de Bachiller UPC 1966.
5. Cuthbert AW. Abnormalities of airway epithelial function and the implications of the discovery of the cystic fibrosis gene, *Thorax* 1991; 46: 124-130.
6. Campbell PW, Phillips JA, Krishnamani MRS, et al. Cystic fibrosis: relationship between clinical status and F508 deletion. *J Ped* 1991; 118: 239-241.
7. Knowles M, Stutts M, Yankaskas J, et al. Abnormal respiratory epithelial ion transport in cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 1986; 285-297.
8. Kerem BS, Rommens J, Buchanan J, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073-1080.
9. Riordan J, Rommens J, Kerem BS, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of the complementary DNA. *Science* 1989; 245: 1066-1073.
10. Rommens J, Iannuzzi M, Kerem BS, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping *Science* 1989; 245: 1059-1065.
11. Anderson MP, Rich DP, Gregory RJ, et al. Generation of camp activated chloride currents by expression of CFTR. *Science* 1991; 251: 679-682.
12. Sánchez I, Powell R, Pasterkamp H, Wheezing and airflow obstruction during methacholine challenge in children with cystic fibrosis and in normal children. *Am Rev Resp Dis* 1993; 147: 705-709.
13. Fick R. Pathogenesis of the Pseudomonas lung lesion in cystic fibrosis. *Chest* 1989; 96: 158.
14. Schwachman H, Kulczycki L. Long term study of one hundred five patients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1958; 96: 6-15.
15. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959; 23: 545-549.
16. Avital A, Sánchez I, Cherniack V. Efficacy of salbutamol and ipatropium bromide in decreasing bronchial hiperreactivity in children with cystic fibrosis. *Pediatr pulmonol* 1992; 13: 34-37.
17. Rosenstein BJ, Eigen H. Risk of alternate-day prednisone in patients with cystic fibrosis, *Pediatrics* 1991; 87: 245-246.
18. Ramsey BW, Wentz KR, Smith AL, et al. Predictive value of oropharyngeal cultures for identifying lower airways bacteria 337.

19. Helsen DS. Cystic fibrosis and pulmonary involvement from multiple perspective. *Sem Resp Inf* 1992; 7: 141-150.
20. Smith RL, Higenbottam T, Scott J, Wallwork J. The current state of lung transplantation for cystic fibrosis. *Thorax* 1991; 46: 213-216.
21. Kopelman H. Gastrointestinal and nutritional aspects. *Thorax* 1991; 46: 261-267.
22. Cystic fibrosis foundation. Concepts in care: nutritional assessment and management in cystic fibrosis. *Consensus Conferences* 1990; 1: 1-15.
23. Ramsey BW, Richardson M. Impact of sinusitis in cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 547-552.
24. Spector ML, Stern RL. Pneumothorax in cystic fibrosis: a 26 year experience. *Ann Thorac Surg* 1989; 47: 204-207.
25. Swezey NB, Felows KE. Bronchial artery embolization for severe hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest* 1990; 37: 1322-1326.
26. Hurcheson PS, pegent A, Slavin R. Variability on parameters of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 390-394.
27. Malfoot A, Dab I. The gastroesophageal reflux problem in cystic fibrosis infant and children. *Int Pediatr* 1989; 4: 271-274.
28. Elborn JS, Shale DS, Britton JR. Cystic fibrosis. Current survival and population estimates for the year 2000. *Thorax* 1991; 46: 881-885.