

Revisión Bibliográfica sobre la Fibrosis Quística

Bibliographic Review on Cystic Fibrosis

Karla Alexandra Aspiazu Hinostroza^{1*}, Ximena Solano², Elena Suqui²,
Fernanda Suquilanda² y Lisbeth Tuquiñagua²

¹ Docente de la Universidad Católica de Cuenca

² Médico General de la Universidad Católica de Cuenca

*kaspiazuh@ucacue.edu.ec

Resumen

La fibrosis quística es una enfermedad autosómica recesiva, de evolución crónica y progresiva que afecta principalmente a los pulmones y ésta tiene compromiso multisistémico. La población más afectada son niños y adultos jóvenes, prevalente en raza blanca y caucásica. Originada por mutaciones en el Gen CFTR (localizado en el brazo largo del cromosoma 7) afectando el transporte de los electrolitos en la membrana apical de las células epiteliales. Sus manifestaciones clínicas son variables que pueden ser desde muy leves hasta producir síntomas de cronicidad, conduciendo éstos a la muerte. Actualmente, el tratamiento se basa en mejorar la calidad de vida, aumentando la supervivencia de los pacientes.

Palabras clave: Fibrosis Quística, Mucoviscidosis, Enfermedades autosómicas recesivas, enfermedades raras.

Abstract

Cystic fibrosis is an autosomal recessive disease of chronic and progressive evolution that mainly affects the lungs and it has multisystem involvement. The people most affected are children and young adults prevalent in white and Caucasian. Caused by mutations in the CFTR gene (localized on the long arm of chromosome 7) affecting the electrolyte transport in the apical membrane of epithelial cells. Clinical manifestations can vary from very mild to produce symptoms of chronic, leading them to death. Actually, treatment is based on improving the quality of life, increasing patient survival.

Key words: Cystic Fibrosis, Mucoviscidosis, Autopsy recessive diseases, rare diseases.

1 Introducción

La fibrosis quística es una enfermedad monogénica, hereditaria autosómica recesiva.¹ Localizado en el brazo largo del cromosoma 7.² Según las estadísticas de la Fundación de Fibrosis Quística, FUNDAFIQ, en Cuenca se tratan 36 pacientes, mientras que a nivel nacional esta enfermedad se presenta en uno de cada 11.000 niños recién nacidos.

Su incidencia y distribución es distinta en las poblaciones del gen mutado RTFQ que es el que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana la CFTR es diferente en su expresión en las distintas áreas geográficas, países y razas.¹²

La mutación de este gen da lugar a diferentes manifestaciones clínicas en distintos órganos, principalmente el páncreas y los pulmones, la afectación progresiva de las vías respiratoria es la que produce más casos de muerte aproximadamente el 90%.³ Los síntomas generalmente aparecen desde los primeros meses de vida, algunos pacientes pueden presentar manifestaciones leves o atípicas durante los primeros años, desarrollan la enfermedad a la edad adulta.¹

El diagnóstico se ha considerado de screening, se basa principalmente en el test de sudor, se debe a que las alte-

raciones en el transporte iónico incluyen una conductancia reducida del cloro transepitelial y un incremento en la tasa basal de absorción de sodio. Junto a criterios clínicos como: Neumonía a repetición, iliomeconial, antecedentes familiares de FQ, insuficiencia pancreática exocrina y enfermedad pulmonar crónica.

En las últimas décadas, ha existido un avance en el tratamiento de estos pacientes por cuanto existe más esperanza de vida en las personas que la padecen, ha disminuido la mortalidad infantil, pues se ha visto, en la actualidad una sobrevida de hasta los 20 años de edad y esto hace que aumente la supervivencia.⁴

2 Definición

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva que afecta principalmente a los pulmones y también a otros órganos del cuerpo como por ejemplo páncreas, hígado e intestino, provocado la acumulación de moco espeso y pegajoso en estas zonas. Es uno de los tipos de enfermedad pulmonar crónica más común en niños y adultos jóvenes, siendo esta un trastorno potencialmente mortal.²

3 Epidemiología

La Fibrosis quística es más frecuente en la raza caucásica y blanca, ha alcanzado incidencias entre 1:2.500 a 1: 3.000 recién nacidos vivos en grupos de origen no caucásico, en la población negra, se indica una incidencia de 1:17.000 RN vivos.

En Latinoamérica, se estima una incidencia de 1:6.000 RN, en Chile 1:4.000 RN, en Argentina, 1:4.500 RN. La sobrevida actual en Latinoamérica está dentro de la segunda década de la vida y no alcanza más de los 15 años. En Ecuador, es de 9,5 años, lo que contrasta con lo observado en pacientes de países desarrollados de Norteamérica y Europa por lo que han implementado programas de manejo de la enfermedad permitiendo alcanzar promedios de vida entre los 38 años.⁵

Según las estadísticas de la Fundación de Fibrosis Quística, FUNDAFIQ, en Cuenca se tratan 36 pacientes, mientras que a nivel nacional esta enfermedad se presenta en uno de cada 11.000 niños recién nacidos.⁶

4 Etiología

La fibrosis quística tiene como causa principal la genética ya que es originada por una mutación de un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 7, codificando para una proteína llamada Regulador de Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR). Esta proteína actúa principalmente como un transportador de cloro, expresándose en la membrana apical de los epitelios secretores, como pulmón hígado etc. La alteración de este canal produce aumento del cloro intracelular y de una absorción de sodio intraluminal, absorbiendo agua excesivamente, lo que produce espesamiento de las secreciones de los epitelios comprometidos, con mal funcionamiento de los cilios y daño en los órganos afectados.

Este gen se hereda en forma autosómica recesiva requiere que ambos padres sean portadores del gen defectuoso y la probabilidad de tener un hijo es de un 25 % con cada embarazo.⁷

En las mutaciones clases 1 y 2, existe ausencia de la proteína en la membrana celular. En las mutaciones clases 3 y 4 resultan de la presencia de una proteína con actividad residual, pero el defecto funcional es más marcado en las mutaciones clase 3. Las mutaciones clase 5 tienen efecto variable, según el tipo de mutación. Las mutaciones clases 1, 2 y 3, se consideran severas, las clase 4, leves y las clase 5, tienen consecuencias variables.³

5 Fisiopatología

Existe una impermeabilidad de la membrana apical al cloro, consecuencia del fallo de apertura al canal en respuesta al AMPc, y una hiperabsorción del sodio hacia la luz, con la consecuente hiperabsorción pasiva del agua. La principal alteración es a nivel del transporte iónico en los órganos recubiertos por epitelio. En el sistema respiratorio, el moco normal es reemplazado por moco espeso y adherente, lo que ocasiona obstrucción de la vía aérea, alteración

del mecanismo de limpieza mucociliar y predisposición a la colonización e infección bacteriana principalmente la *Pseudomonas Aeruginosa*.⁸⁹

6 Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones clínicas de la FQ dependen características específicas del cuadro clínico, del genotipo, del tiempo de evolución de la enfermedad. Existe una variación en relación con la edad de inicio y el ritmo individual de progresión de la enfermedad.¹⁰

Describiremos cada una de las manifestaciones en sus diferentes formas:

Manifestaciones en su forma clásica

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica:
- Insuficiencia pancreática exocrina (IP):
- Elevación de cloro: La manifestación es el sudor e infertilidad en varones por azoospermia obstructiva.

Manifestaciones menos frecuentes:

- Suficiencia pancreática (SP),
- Casos raros con niveles normales de electrolitos en
- Afectación pulmonar leve.
- Íleo meconial
- Síndrome de obstrucción intestinal distal
- Pancreatitis
- Enfermedad hepática asociada
- Diabetes
- Poliposis nasal

La presentación de síntomas empieza en el periodo neonatal puede existir retraso en la evacuación del meconio, ictericia prolongada o anemia, hipoproteinemia y edemas. Las que se manifiestan en los primeros meses de vida con problemas respiratorios asociados a manifestaciones digestivas como diarrea crónica y retraso del desarrollo. En el lactante, las alteraciones respiratorias pueden ser la primera manifestación, con tos, broncoespasmo o bronconeumonías de repetición.¹¹

Tabla 1. Valores de referencia según la técnica de Gibson y Cooke

Valores	Resultado	Conducta
Cloro	>60 mEq/L Positivo	El test debe repetirse para certificar el diagnóstico
Cloro	40-60 mEq/L Limítrofe	· Repetir el test. En caso de duda, frente a una alta sospecha clínica, debe derivarse al especialista. · Si se dispone de estudio genético está indicado hacerlo
Cloro	<40 mEq/L Negativo	En términos generales descarta diagnóstico. Ante fuerte sospecha clínica, reevaluar por especialista

En la niñez pueden presentar atrapamiento de aire con aumento del diámetro anteroposterior del tórax, no siendo raro que sean diagnosticados de asma. Los síntomas iniciales suele ser insuficiencia pancreática con presencia de heces voluminosas, brillantes, adherentes y de olor fétido.¹² Los niños dejan de ganar peso, aunque con frecuencia tienen un apetito conservado o incluso aumentado, crecen más lentamente y tienen una moderada distensión abdominal.

En la edad preescolar y escolar, los cuadros clínicos predominan las bronconeumonías de repetición y los cuadros de atelectasia por tapones de moco. En el ámbito digestivo pueden aparecer las crisis de dolor abdominal, que constituyen el síndrome de obstrucción distal o equivalente del íleo meconial. No son raros los prolapso de recto (15 %), la infección sinopulmonar recurrente y la esteatorrea con desnutrición.

manifestaciones iniciales como Aspergilosis broncopulmonar alérgica (5 %), En los En los adolescentes y adultos aparecen complicaciones de las asma (20 %), neumotórax (5 %), hemoptisis masiva (7 %), poliposis nasal (15 %), diabetes mellitus (DM) (5 %) y enfermedad hepática relacionada con la FQ (10-12 %).¹¹

En la fase avanzada de la enfermedad están presentes las bronquiectasias, hipertensión pulmonar y cor pulmonale con lo disminuye su calidad de vida del paciente.

7 Diagnóstico

El diagnóstico de la fibrosis quística se ha basado clásicamente en la determinación de por lo menos 3 determinaciones positivas de electrolitos en sudor, junto con uno de los siguientes criterios clínicos:

- Íleo meconial.
- Historia familiar de FQ.
- Insuficiencia pancreática exocrina.
- Enfermedad pulmonar crónica.
- Azoospermia obstructiva.
- Síndrome de pérdida de sal.

Se presentan dos situaciones importantes a considerar: el sub diagnóstico y el diagnóstico tardío.¹³

7.1 Test del sudor

Es uno de los exámenes fundamentales para la comprobación diagnóstica del FQ. Se debe a que las alteraciones en el transporte iónico incluyen una conductancia reducida del cloro tras epitelial y un incremento en la tasa basal de absorción de sodio. La solicitud debe ser hecha frente a la sospecha clínica, después del primer mes de vida del paciente. La técnica estándar y confirmatoria es la de Gibson y Cooke, consiste en recolección del sudor inducida por Iontoforesis con pilocarpina, midiendo el cloro con cloridómetro digital. (Ver Tabla 1)

7.2 Estudio genético

Las imitaciones en sensibilidad del análisis genético, este estudio es el único método capaz de establecer si otros miembros de la familia son portadores entre los parientes sanos de un caso con mutaciones conocidas.¹²

7.3 Elastasa fecal

Se concentra en deposición 5 a 6 veces más que en líquido pancreático. La prueba consiste en el nivel de Elastasa Fecal 1 (EF1) con los valores 100-200 mg insuficiencia

moderada y <100mg insuficiencia grave. Se determina mediante un test de ELISA específico y refleja el estado de la capacidad pancreática exocrina.¹³

Exámenes complementarios: estos determinan el estado general del paciente:

- Hemograma, VHS, PCR.
- Perfil bioquímico.
- Electrolitos plasmáticos.
- Inmunoglobulinas séricas.
- IgE Total.

7.4 Evaluación Respiratoria

La radiografía de tórax se realiza en proyección AP y lateral. Debe efectuarse al momento del diagnóstico para establecer grado de afectación pulmonar.¹¹

La Tomografía computada de tórax generalmente son de gran importancia pronóstica y para la evaluación del grado de avance del daño pulmonar. Idealmente, el examen debe consistir en cortes de 1,5-2 mm de grosor y a intervalos de 10 mm, desde el ápice pulmonar hasta debajo del ángulo costo-frénico. Se realiza en pacientes con patología respiratoria persistente o severa para la evaluación inicial después del diagnóstico, y luego según criterio médico (cada 2 a 5 años).¹³

La función pulmonar se mide bajo la espirometría y la curva flujo-volumen deben efectuarse desde los 5-6 años de edad para que exista la colaboración de cada niño. Las pruebas de función pulmonar se correlacionan con el grado de avance de la enfermedad. El test de marcha de 6 minutos (TM6), es considerado la prueba ideal para evaluar capacidad funcional.

La saturación arterial de oxígeno se practica con oximetría de pulso en cada control, la disminución de los valores puede indicar una exacerbación aguda o grave, la instalación de una insuficiencia respiratoria crónica oxígeno-dependiente. Se debe realizar saturación nocturna continua (al menos 8 horas) en pacientes hospitalizados y en quienes se sospeche necesidad de oxigenoterapia ambulatoria.¹⁴

La IgE total anual, se realiza en pacientes con Aspergilosis broncopulmonar alérgica.

Estudio bacteriológico de esputo. Mensualmente se realiza en pacientes estables o cada vez que se presente una descompensación o exacerbación bronquial. Una muestra adecuada debe contener menos de 10 células epiteliales y más de 25 polimorfo nucleares (PMN) por campo. Se puede inducir el esputo mediante la nebulización con solución salina o hipertónica al 5-7 % durante 10 minutos, si ésta fracasa, la obtención del esputo deberá ser tomada con hisopado faríngeo.¹³

Tratamiento: Las medidas generales mejoraran la calidad de vida del paciente. Actualmente, el acondicionamiento físico y el manejo nutricional, son parte del manejo preventivo de FQ.^{15,16} El tratamiento de esta patología se fundamenta esencialmente en prevenir o controlar la progresión de la enfermedad para evitar o disminuir el daño

pulmonar irreversible. Para ello describimos las siguientes estrategias:⁵

7.4.1 Manejo de la patología respiratoria

En pacientes que presenten un deterioro lento, progresivo e irreversible de su función pulmonar. El médico deberá realizar un interrogatorio exhaustivo con la realización de estudios mínimos, que le permitan detectar precozmente, evitarla si es posible y establecer su grado de afectación que puede ser leve 75-62, moderado 63-30 y grave <29 según la clínica o puntaje de Schwachman. Por tratarse de una patología con alta morbi-mortalidad y afectación de varios órganos y sistemas, la valoración clínica requiere de un equipo multidisciplinario, todos preparados en los aspectos específicos de la FQ. Para ello se cuenta con las escalas de puntaje clínico de Schwachman, y puntaje radiológico de Brasfield (leve 25-20; moderado 19-10; grave <9), que permiten establecer el grado de severidad. Cuando ambos puntajes no establecen el mismo score, se debe considerar el más grave.

7.4.2 Medidas de prevención

Debemos considerar las siguientes medidas: a) Administración de todas las vacunas del Calendario Nacional de Inmunizaciones, incluyendo las vacunas para el sarampión, la vacuna antineumocócica conjugada o polisacárida, varicela y contra el virus de la influenza. b) Todo paciente debe ser tratado con las máximas medidas de control de infección hasta conocer la bacteriología de sus secreciones bronquiales. c) Debe utilizar mascarilla durante la visita al centro de salud. d) Educación del paciente y familia.

7.4.3 Fisioterapia respiratoria

Las características del moco en la FQ condicionan a infecciones repetitivas, por lo cual se han desarrollado algunas estrategias que proveen la eliminación de las secreciones: a) Tiene efectos inmediatos disminuyendo la obstrucción, favoreciendo el acceso de medicamentos inhalatorios a la superficie de la mucosa bronquial y a largo plazo ayuda a reducir el daño tisular. b) Debe iniciarse después del diagnóstico y por terapeutas capacitados. Las técnicas que se deben usar así como su frecuencia dependerán de la edad del paciente, del grado de afectación pulmonar y de las condiciones que mejor se adapten al paciente. c) Terapia respiratoria convencional: drenajes bronquiales, percusión, vibración torácica, tos eficaz y respiración forzada. d) Implementar el ejercicio físico de tipo aeróbico, anaeróbico o un programa mixto.¹⁷

7.4.4 Inhaloterapia

La duración de la nebulización depende de la viscosidad del medicamento, la edad del paciente, la técnica de respiración y el estado de la pipeta o ampolla nebulizadora; generalmente duran 20 a 30 minutos. En nuestro país ya contamos con Pulmozyme (Dornasa alfa) se administra por

vía inhalatoria, por medio de un nebulizador de aire comprimido. Está indicada para mejorar la función pulmonar de pacientes mayores de 5 años con FQ.

Tabla 2. Recomendaciones Antibióticas para agentes bacterianos habituales en FQ

Microorganismo	Tratamiento de elección	Duración
Haemophilus influenzae	TMP/SMX 160/800 mg Oral c/12h	2-3 semanas
Staphylococcus aureus	TMP/SMX 160/800 mg Oral c/12h + Dornasa alfa 2.5 ml de solución no diluida c/24h inhalado	2-3 semanas
Pseudomonas Aeruginosa	Clorhidrato de ciprofloxacino 30 mg/kg/día c/12h + Tobramicina inhalatoria, 300 mg/2 veces al día o colistimetato de sodio 1-2 mU/12h inhalado	3-12 meses

7.4.5 Tratamiento antibiótico

El tratamiento antibiótico agresivo de la infección es clave en el aumento de la sobrevida. La duración del tratamiento endovenoso puede variar entre 10 y 21 días de antibióticos; las dosis de antibióticos que se emplean son más altas de lo habitual, con el fin de lograr concentraciones eficaces en las secreciones bronquiales, ya que los pacientes presentan un mayor volumen de distribución y un aclaramiento renal aumentado para muchos de los antibióticos utilizados. (Ver Tabla 2)⁵

7.4.6 Tratamiento para el aclaramiento mucociliar

Está enfocado para la obstrucción de las vías respiratorias por acumulación de secreciones purulentas. Para facilitar su aclaramiento revisaremos algunos medicamentos:

Broncodilatadores: el uso de β_2 tiene efecto directo en la relajación de la musculatura lisa y aumenta la frecuencia del barrido ciliar.

Mucolíticos: la desoxirribonucleasa recombinante humana tipo I (rh DNasa/Dornasa alfa) mejora la función pulmonar y disminución del número de exacerbaciones, mejorando la calidad de vida, debido a que disminuye la viscoelasticidad del esputo al desnaturalizar el ADN precedente de los neutrófilos.

7.4.7 Trasplante pulmonar

Es el tratamiento más agresivo indicado en la etapa terminal de la FQ, considerado que el 80% de la causa de muerte en esta población es la falla respiratoria.

En nuestro país, no se realiza; sin embargo, debe ser considerado un procedimiento de excepción que debe ser evaluado en cada caso por un equipo multidisciplinario.⁵

8 Evolucion y Pronóstico

Es muy variable, está determinado por la severidad del compromiso respiratorio y la aparición de microorganismos colonizantes, que ocasiona una respuesta inflamatoria perpetuada de la vía aérea. Paciente sin compromiso pancreático tienen mejor supervivencia.

En Latinoamérica la supervivencia está dentro de la segunda década de vida y aproximadamente dentro de los 12 años.⁸⁹

9 Conclusiones

La Fibrosis Quística es controlada gracias a los grandes avances de la tecnología, la cual ha permitido establecer el diagnóstico precoz en cada uno de los pacientes. El manejo terapéutico se fundamenta esencialmente en prevenir o controlar la progresión de la enfermedad para evitar o disminuir el daño pulmonar irreversible. En la última década, a nivel mundial, los niños con fibrosis quística han podido llegar hasta a la edad adulta gracias a este manejo.

Actualmente, en nuestro país, hay financiamiento por medio del Ministerio de Salud Pública en donde permite que la población blanca sea atendida en diferentes centros de salud. El enfoque es disminuir el diagnóstico tardío y empezar lo más pronto posible con el tratamiento y seguimiento de la patología respiratoria y digestiva.

Referencias Bibliográficas

1. Fernández Fernández M, Jané Lara A, Rodríguez Cala F, García Castañeda H, Fernández García S, Roblejo Balbuena H. Fibrosis quística: Diagnóstico tardío en el adulto presentación de caso. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2010 jun;9(2):196–202.
2. Patricia Ll, Alfredo MJ. Nutrición en el enfermo con fibrosis quística Nutrition in the cystic fibrosis patient. *Nutrición clínica y Dietética Hospitalaria*. 2010;30(2):13–19.
3. Lay-son G, Repetto G. Genética y fibrosis quística : Desde el gen CFTR a los factores modificadores. *Neumología pediátrica*. 2010;5(1):4–9. Available from: <http://www.neumologia-pediatria.cl/PDF/201051/genetica.pdf>.
4. Guzmán Pileta K, Del Campo Mulet E, Nápoles Smith N, Toledano Grave de Peralta Y, Coello Morales D. Principales características clinicoepidemiológicas de pacientes con fibrosis quística en la provincia de Santiago de Cuba; 2011. Available from: art-S1029-30192011000200002.
5. FRANCHI LM. Fibrosis quística. Guía de Práctica Clínica y Manual de Procedimientos. CDU: 616 + 614 (866); 2013.
6. Diario EL TIEMPO. La fibrosis quística requiere más atención. Cuenca; 2015. Available from: <http://www.eltiempo.com.ec/noticias-cuenca/168042-la-fibrosis-qua-stica-requiere-ma-s-atencia-n/>.
7. T JM, V PF. FIBROSIS QUÍSTICA EN EL ADULTO. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2015 may;26(3):276–284. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864015000620>.
8. Torres Duque CA. *Neumología*. Medellín: CIB; 2007.
9. Walther JLAS, Rodríguez Hermosa JL, Villena Garrido V, Álvarez-Sala Walther JL. *Neumología clínica*. Content Repository Only!; 2010.
10. Fernández P, Labarca G. Fibrosis quística en el adulto: Experiencia de un centro de referencia nacional. *Revista Médica de Chile*. 2012 jul;140(7):841–846.
11. Rodríguez Fernández OM, Sanchén Casas A, Ramírez Campins A. Fibrosis quística: presentación de un caso. *Revista Archivo Médico de Camagüey*. 2011 apr;15(2):370–375.
12. Tan BK, Kern RC, Schleimer RP, Schwartz BS. Chronic Rhinosinusitis: The Unrecognized Epidemic. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013 dec;188(11):1275–1277. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201308-1500ED>.
13. Castaños C, Pereyro S, Rentería F. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con Fibrosis Quística. Actualización. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2014 jun;112(3):291. Available from: <http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2014/v112n3a22.pdf>.
14. Fernández P, Labarca G. Fibrosis quística en el adulto: Experiencia de un centro de referencia nacional. *Revista Médica de Chile*. 2012 jul;140(7):841–846.
15. Chinchilla Portilla A. Revisión sistemática con meta-análisis: evidencia clínica de los beneficios del ejercicio físico para la salud en niños y adolescentes con fibrosis quística. 2013; Available from: <http://repositorio.una.ac.cr/handle/11056/11430>.
16. Escobar Castro H. Importancia del tratamiento nutricional y enzimático en la fibrosis quística. 2010 sep;p. 51–53. Available from: <http://hdl.handle.net/10893/5712>.
17. Fernández Martínez P. Efectos del ejercicio físico en el sistema respiratorio de pacientes con fibrosis quística.; 2017. Available from: http://ruc.udc.es/dspace/handle/2183/14774https://www.unavarra.es/digitalAssets/127/127691_{_}100000Competencias-Fisioterapia.pdf.

Recibido: 2 de febrero de 2019

Aceptado: 28 de marzo de 2019

