

Fibrosis quística

WILLIAM PARRA

En este artículo se actualizan algunos conceptos sobre la Fibrosis Quística y su manejo; se incluyen los siguientes: incidencia, patogénesis, bases para el diagnóstico incluyendo el prenatal, tratamiento, aspectos genéticos y perspectivas futuras. Se hace énfasis en la necesidad de pensar más a menudo en la enfermedad pues su frecuencia en Colombia puede ser mayor de lo que usualmente se acepta.

PALABRAS CLAVE
FIBROSIS QUISTICA
TERAPIA POR INGENIERIA GENETICA

INTRODUCCION

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad multisistémica cuyos principales rasgos son: obstrucción crónica e infección de las vías aéreas y malabsorción con todas sus consecuencias.

La enfermedad se caracteriza por un grupo heterogéneo de anormalidades en la función de las glándulas exocrinas (salivares, sudoríparas, bronquiolares y pancreáticas) y por disfunción de las glándulas biliares, así como por anormalidades en los vasos deferentes y en el cérvix uterino.

Entre los médicos predominan dos conceptos erróneos acerca de esta enfermedad, a saber: a) que es rara y b) que es invariablemente intratable y sin posibilidades de mejoría.

La FQ es la más frecuente de las enfermedades genéticas letales. Los niños afectados sucumben tempranamente, por lo general en la segunda década de la vida, como consecuencia de infecciones respiratorias relacionadas con la proliferación bacteriana que acompaña al espesamiento de las secreciones traqueobronquiales, característico de la enfermedad.

INCIDENCIA

La incidencia de FQ es de 1 por cada 2.000 nacidos vivos en los caucásicos; de 1:19.000 en los negros; de 1:90.000 en los orientales y de 1:3.000 en México. En Colombia no existen datos estadísticos sobre la incidencia de la FQ pero extrapolando las cifras de otros países latinoamericanos, podría estar cerca de 1:4.000.

Se sabe que 5.0% de los individuos de raza blanca son portadores sanos o heterocigotos de la enfer-

DR. WILLIAM PARRA, Profesor Asociado, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

edad; el cuadro clínico manifiesto sólo lo sufren los homocigotos.

Con base en estudios familiares y en la incidencia observada se sabe que la FQ se transmite como un gene autosómico recesivo.

Los altos niveles de cloro y sodio en el sudor de los pacientes con FQ parecen resultar de la inhibición de la reabsorción de sodio por las células de los conductos, al pasar el líquido secretorio primitivo desde las regiones acinares a la superficie cutánea.

FACTORES PATOGENICOS EN LA FIBROSIS QUISTICA

Se han descrito dos factores patogénicos en esta enfermedad:

1. Factor de discinecia ciliar, descubierto por Spock y colaboradores en 1967; es una sustancia lábil, no dializable, obtenida del suero de los pacientes y que ocasiona alteración de las cilias.

2. Factor inhibitorio de la reabsorción de sodio, descubierto por Mangos y colaboradores en 1973, que bloquea tal proceso en las glándulas parótidas y sudoríparas.

PRONOSTICO

En 1938, cuando Andersen describió la FQ, el promedio de vida era menor de dos años. En la década del 80 la sobrevivida se incrementó de una manera sustancial: 25 y 28 años, respectivamente, para mujeres y varones. Este incremento se debió básicamente al diagnóstico precoz y al tratamiento adecuado de las exacerbaciones pulmonares y gastrointestinales, con medidas preventivas concomitantes que, además, mejoran la calidad de vida de los pacientes.

DIAGNOSTICO

Para establecer el diagnóstico de FQ se requiere un alto grado de sospecha clínica. Hace algunos años se afirmaba frecuentemente que si el aspecto del paciente era bueno podía descartarse el diagnóstico. Este concepto implicaba que los pacientes de FQ necesariamente están desnutridos y con un retardo severo del crecimiento. Posiblemente por esta razón muchos casos no se diagnostican

hasta que se ha producido deterioro físico y clínico del paciente.

La enfermedad debe sospecharse en cualquier niño que presente alguno de los siguientes criterios:

1. Enfermedad pulmonar obstructiva sea crónica o recurrente.

2. Síntomas gastrointestinales sugestivos de insuficiencia pancreática o malabsorción.

3. Antecedente familiar de otro niño afectado, aunque su ausencia no descarta el diagnóstico.

4. Iontoforesis con cloro en sudor mayor de 60 mEq/lt. Esta es la única prueba específica y concluyente para un diagnóstico definitivo. Se requieren dos pruebas positivas con una muestra de 50 mg de sudor.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los niños afectados de FQ lo debe realizar un grupo interdisciplinario, motivado e interesado en brindar un manejo integral que mejore la calidad de vida.

Tratamiento de las exacerbaciones pulmonares

Estas ocasionan 98.0% de las muertes en los pacientes con FQ mayores de un año. Se deben sospechar en presencia de 3 ó más de los siguientes parámetros:

1. Aumento de la tos productiva
2. Cambios en el volumen, aspecto y color del esputo
3. Aumento en la frecuencia respiratoria o disnea
4. Progresión de los hallazgos clínicos o auscultativos.
5. Nuevos infiltrados en la radiografía
5. Disminución del apetito y pérdida de peso
6. Fiebre
7. Disminución de la tolerancia al ejercicio

Las bacterias aisladas con mayor frecuencia del árbol traqueobronquial de los pacientes con FQ son *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas spp.* En los últimos años se ha visto el predominio de las especies de este último género, que se hallan en los cultivos de hasta 80.0% de los pacientes de FQ. Entre 20.0-30.0% de los casos de infección se deben a *Pseudomonas cepacia*.

Los antibióticos por vía oral no son efectivos contra las *Pseudomonas*; por ello ha resurgido como vía alterna su administración inhalados o por nebulización. Sin embargo, aún con el nebulizador

más eficiente, sólo 10.0% del medicamento en aerosol se deposita en el pulmón. Los estudios controlados utilizando antibióticos en aerosol han dado resultados contradictorios; algunos autores mencionan efectos benéficos; otros no han hallado diferencia significativa con la vía intravenosa.

El régimen más utilizado es el de 80 mg de gentamicina y 1 gramo de carbenicilina inhalados 2 veces al día. El mayor costo que implica la inhalación se justifica porque se puede evitar o acortar la hospitalización.

El tratamiento específico contra las *Pseudomonas* estriba en el uso adecuado de las cefalosporinas de 3ª generación; las de mayor actividad son la Cefsulodina y el Ceftazidime. Se debe asociar un aminoglucósido.

El tratamiento de la exacerbación pulmonar amerita la hospitalización y el manejo con antibióticos venosos durante un mínimo de 2 semanas. Con ello se logra la mejoría clínica pero la erradicación de las *Pseudomonas* es variable.

La insuficiencia pancreática se presenta en 85.0% de los pacientes, por lo cual las enzimas digestivas (de origen porcino) constituyen un aporte esencial en el manejo y soporte nutricional de estos niños. En la revisión de 21 niños con FQ en la ciudad de Medellín, se destacó que la tos crónica constituyó el principal motivo de consulta en 95.0% de los casos, seguida de la sintomatología gastrointestinal en 25.0%.

AVANCES GENETICOS

La FQ es noticia de actualidad al informarse no sólo la identificación del gene que la causa sino también la anomalía en la proteína, responsable de los cambios iónicos que son la razón inmediata de la característica central de la enfermedad. En agosto de 1989 se aisló y clonó el gene de la FQ, cuyo defecto se localiza en el cromosoma 7. Este gene codifica la producción de una forma anormal de una proteína cuya función está relacionada con el transporte de los iones de cloro a través de los canales de la membrana celular. La proteína, denominada "reguladora de la conducción a través de la membrana" (CFTR en el caso de la FQ), en su forma anormal interfiere el flujo de los iones de cloro hacia el exterior de las células, lo cual, a su vez, atrae agua hacia el interior de las mismas con el consecuente espesamiento de las secreciones.

La mutación predominante en la FQ radica en la delección o pérdida de 3 pares de bases del ADN que codifican para la fenilalanina. Se estima que esa mutación ocurre en 70.0% de los casos. Al parecer los restantes se derivan de varias mutaciones en otros sitios del mismo gene.

Estos avances, que han ocurrido vertiginosamente, auguran la posibilidad de una terapia genética correctiva en el paciente afectado por la FQ. A mediano o largo plazo pueden anticiparse resultados terapéuticos a través del diseño de proteínas que corrijan el defecto o de terapia genética que inserte el gene normal y transforme las células afectadas en normales.

DIAGNOSTICO PRENATAL

En el líquido amniótico de los embarazos de niños afectados por la FQ está reducida la actividad de numerosas enzimas de las microvellosidades intestinales. Las más ampliamente utilizadas son la glutamil transpeptidasa, la leucina aminopeptidasa y la fosfatasa alcalina. Todas las pruebas para el diagnóstico prenatal de FQ requieren células o líquido amniótico y por el momento su uso está restringido a hospitales de referencia.

PERSPECTIVAS FUTURAS

El advenimiento de las nuevas cefalosporinas contra las *Pseudomonas* y la disponibilidad de las pruebas para el diagnóstico prenatal en algunos países, ofrecen a los padres nuevas perspectivas con relación a futuros embarazos.

Se trabaja en la actualidad en las pruebas específicas que permitan la detección de los heterocigotos.

Por último, el trasplante de corazón-pulmón podrá ser de gran beneficio para algunos pacientes.

INDICACIONES DE LA IONTOFORESIS SEGUN LA EDAD

Este procedimiento está indicado en los siguientes casos:

Neonatos

- Ileo meconial
- Ictericia obstructiva

Lactantes

Bronquiolitis
Neumonía estafilocócica
Neumopatía crónica
Asma de control difícil
No medrar
Diarrea crónica, malabsorción
Prolapso rectal

Preescolares y escolares

Neumopatía crónica
Pólipos nasales
Acropaquia
Intususcepción

Adolescentes

Neumopatía crónica
Acropaquia
Diabetes mellitus
Aspermia

SUMMARY

RECENT CONCEPTS ON CYSTIC FIBROSIS

Up to date concepts on Cystic Fibrosis are summarized in this article; the following are included: incidence, pathogenesis, prenatal and postnatal diagnosis, treatment, genetics and future perspectives. Criteria are given for suspecting the disease and emphasis is made on the fact that its frequency in Colombia may be higher than usually thought.

BIBLIOGRAFIA

1. MACLUSKY I, LEVISON H, GOLD R, MCLAUGHLIN I. Inhaled antibiotics in cystic fibrosis: is there a therapeutic effect? *J Pediatr* 1986; 108: 861-865.
2. PARRA CW, FACUNDO C. Fibrosis quística del páncreas. *Reunión Clínico Pediátrica (RCP)* 1982; 2: 1-65.
3. LEVISON H, MCLAUGHLIN J, GOLD R, et al. Cystic fibrosis. *Curr Probl Pediatr* 1985; 14: 4-49.
4. MEARNS BM. Cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1985; 60: 272-277.
5. DOLAN FT. Update: cystic fibrosis. *Pediatr Ann* 1986; 15: 4.
6. WARWICK JW. Diet for cystic fibrosis. *Postgrad Med* 1987; 82: 121-130.
7. DANKERT EJ, MEERMAN ET, MARTIN A, et al. Screening for cystic fibrosis. A comparative study. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76: 209-214.
8. BARDON A. Cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand* 1987; 332 (suppl): 1-30.
9. KNOWLTON RG, COHEN-HAGUERMAMER O, VAN CONG N, et al. A polymorphic DNA marker linked to cystic fibrosis located on chromosome 7. *Nature* 1985; 318: 380-382.
10. HILMAN AB. Cystic fibrosis: not just a pediatric disease. *J Resp Dis* 1981; 2: 83-97.
11. ROMMENS JM, IANNUZZI MC, KEREM BS, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *SCIENCE* 1989; 245: 1059-1065.
12. PARRA CW. Fibrosis quística en niños. *Memorias XVI Congreso Colombiano de Pediatría*. Santa Marta, 1988.