

CUERPO EDITORIAL

DIRECTOR

- Dr. Esteban Sanchez Gaitan, Dirección regional Huetar Atlántica, Limón, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlín, Ministerio de Salud (MINSa). Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSa), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad María Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Guayaquil, Ecuador.

EQUIPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com



ENTIDAD EDITORA

SOMEA

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón. Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociedadmedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>



Paciente pediátrico con fibrosis quística

Pediatric patient with cystic fibrosis



¹Dr. Ricardo José Charpentier Molina

Investigador independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-1095-0723>

RECIBIDO

01/05/2020

CORREGIDO

08/06/2020

ACEPTADO

29/06/2020

RESUMEN

La fibrosis quística es la enfermedad hereditaria, multisistémica, potencialmente fatal, más frecuente en la población de raza blanca. Se caracteriza por una alteración genética en la proteína del gen regulador de la conductancia transmembrana de fibrosis quística. La afectación pulmonar es la más frecuente y la principal causa de mortalidad. La detección neonatal por medio de la tripsina inmunoreactiva de posibles casos de fibrosis quística, ha logrado la detección temprana de los pacientes y así realizar la confirmación diagnóstica con la prueba del sudor y pruebas de ADN. Los moduladores del gen regulador de la conductancia transmembrana de fibrosis quística son los tratamientos más novedosos aprobados para tratar esta enfermedad y tienen como diana el defecto que genera dicha alteración genética.

PALABRAS CLAVE: fibrosis quística; terapéutica; pediatría; neumología; genética.

ABSTRACT

Cystic fibrosis is the inherited, multisystemic, potentially fatal disease, most frequent in the white population. It is characterized by a genetic alteration in the protein of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. Pulmonary involvement is the most frequent and the main cause of mortality. Neonatal detection through the immunoreactive trypsin possibility of cases of cystic fibrosis, has achieved early detection of patients and thus performs diagnostic confirmation with sweat test and DNA tests. Modulators of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene are the newest treatments approved to treat this disease and they have as a target the defect that generates that genetic alteration.

KEYWORDS: cystic fibrosis, therapeutics, pediatrics, pulmonary medicine, genetics.

¹Médico general graduado en la Universidad de Iberoamérica (UNIBE), cod [MED16745](#) richarmo96@hotmail.com



INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es un trastorno genético complejo, de evolución progresiva y con afectación sistémica, que afecta a los pacientes desde la infancia (1). La FQ es causada por mutaciones en la proteína del gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), que se encuentra típicamente en la membrana apical de la mayoría de los tejidos epiteliales, incluido el parénquima pulmonar, glándulas salivales, vesícula biliar, intestino, riñón, páncreas, y útero (1).

La FQ se transmite por herencia autosómica recesiva y es más común entre las poblaciones caucásicas. Previo al uso del tamizaje en los recién nacidos, muchos de los pacientes eran captados de forma tardía, lo que comprometía el pronóstico. La mediana de supervivencia para los pacientes con FQ en los Estados Unidos, fue de 39,3 años, según el informe de registro del 2014 de la Fundación de fibrosis quística (2).

La FQ es responsable de la mayoría de los casos de insuficiencia pancreática exocrina en los pacientes pediátricos y es la principal causa de enfermedad pulmonar crónica grave en pediatría. Así como afectación en la mayoría de sistemas (3).

Por esta razón es de suma importancia conocer los métodos de tamizaje para estos pacientes, así como la presentación clínica y complicaciones que pueden tener, ya que si son captados a tiempo, se puede mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El objetivo de este artículo es describir las características principales de la enfermedad, así como la metodología actual para realizar el diagnóstico y

brindar información sobre los tratamientos novedosos en la terapéutica de la FQ.

MÉTODO

Se realizó la búsqueda de fuentes bibliográficas, de las cuales se seleccionaron dieciséis para elaborar la presente revisión. Dichas fuentes fueron publicadas durante el lapso del año 2016 al 2020. Las fuentes de información y consulta se fundamentan en bases de datos como Elsevier, Scielo, JAMA, Up to Date, NEJM y guías prácticas sobre el manejo de pacientes, con la búsqueda de palabras clave como “fibrosis quística”, “terapéutica”, “manejo pediatría” y “neumología”. De dichas fuentes se realizó el análisis de la información sobre el diagnóstico, y seguimiento de este tipo de pacientes, además de la actualización de los tratamientos más novedosos en este campo.

DEFINICIÓN

La FQ es la enfermedad hereditaria, multisistémica, potencialmente fatal, más frecuente en la población de raza blanca. Se caracteriza por una alteración genética en la proteína del gen regulador de la CFTR (3,4).

EPIDEMIOLOGÍA

Entre los caucásicos, la FQ ocurre en aproximadamente 1 de cada 3,000 - 4,000 nacidos vivos. Aproximadamente uno de cada 25–30 caucásicos son portadores de una mutación patógena del gen CFTR. En otros grupos etarios, la FQ ocurre con menor frecuencia (5).

Antes del uso generalizado del tamizaje recién nacido, los pacientes con FQ eran captadas al iniciar la sintomatología, o por antecedentes familiares. En 2004, el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades recomendó el tamizaje para la FQ en todos los recién nacidos. Desde entonces, la proporción de personas diagnosticadas a través de este tamizaje ha aumentado, lo que permite una captación temprana para un adecuado control clínico integral (3).

FISIOPATOLOGÍA

La FQ es causada por una mutación en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR), ubicado en el cromosoma 7, en la región de 7q31.2, el cual funciona predominantemente como un canal de cloruro (3). Cuando se producen mutaciones en una o ambas copias del gen, el transporte de iones es defectuoso y da como resultado una acumulación de mucosidad espesa, que conduce a insuficiencia respiratoria, junto con muchas otras obstrucciones sistémicas (6).

Al presentarse aclaramiento mucociliar disminuido y un transporte de iones alterado, la colonización bacteriana del tracto respiratorio se produce, típicamente por *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenza* y *Staphylococcus aureus*, lo que conduce a una respuesta inflamatoria intensa. Por último, la infección crónica y esta respuesta inflamatoria, puede producir la destrucción de las vías respiratorias (3). Hasta la fecha, se han reportado más de 2,000 mutaciones CFTR diferentes; la más común, F508del, representa el 70% de todas las mutaciones (6).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características fenotípicas compatibles con un diagnóstico de FQ deben de reconocerse ya que la enfermedad se puede expresar de muchas formas incluyendo manifestaciones enfermedad pulmonar crónica, asociada a la colonización y/o infección persistente con patógenos característicos de la FQ, como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae no tipificable*, *Pseudomonas aeruginosa mucoide y no mucoide*, y *Burkholderia cepacia* (2,7). Los recién nacidos con diagnóstico de FQ generalmente son asintomáticos, sin embargo la mayoría está infectada por esos patógenos en el primer mes de vida. Clínicamente los pacientes presentan tos crónica y producción importante de esputo, alteraciones radiológicas como bronquiectasias, atelectasias e hiperinflación, obstrucción de la vía aérea evidente por la presencia de sibilancias y atrapamiento de aire, además los pacientes pueden tener epistaxis debido a pólipos nasales, junto con anomalías evidenciadas por tomografía axial computarizada (TAC) de los senos paranasales (2,7). En el examen físico en algunos casos se evidencia aumento del diámetro anteroposterior del torax, hiperresonancia generalizada y crepitantes gruesos dispersos o localizados. También se auscultan sibilancias espiratorias, lo que traduce inflamación las vías respiratorias. La cianosis es un signo tardío de la enfermedad (3). En el 15-20% de los recién nacidos con FQ, está presente el íleo meconial (3). Distensión abdominal, vómitos y ausencia de meconio se

evidencian en las primeras 24-48 horas de vida y en muchas ocasiones intervención quirúrgica se debe realizar (2,3). Las radiografías de abdomen evidencian datos de obstrucción intestinal como dilatación de asas y niveles hidroaéreos. El síndrome de obstrucción intestinal distal se presenta en pacientes mayores, produciendo un cuadro clínico similar. Aproximadamente el 85% de los niños con FQ tienen insuficiencia pancreática exocrina, lo que produce malabsorción de proteínas y grasas. Debido a lo anterior estos pacientes pueden presentar esteatorrea y dificultad para la ganancia de peso (3,7). La evidencia de disfunción hepática se presenta en el 30% de los pacientes usualmente en los primeros 15 años de vida (3). Clínicamente se manifiesta como ictericia, ascitis, sangrado digestivo alto de origen varicelial y esplenomegalia (2,7). La presencia de enfermedad hepática es independientemente del genotipo y se asocia con íleo meconial e insuficiencia pancreática (3). En cuanto a las funciones reproductivas, los hombres generalmente tienen azoospermia, pero la función sexual generalmente no se ve afectada (2,7). En las mujeres, la tasa de fertilidad es más baja en relación con la población general, especialmente en mujeres con déficit nutricional o con enfermedad pulmonar avanzada (2,7).

TAMIZAJE NEONATAL DE FIBROSIS QUÍSTICA

Actualmente, hay un consenso entre los especialistas en esta enfermedad, en que un programa de tamizaje neonatal adecuado, es beneficioso, ya que permite un mejor abordaje de forma

temprana, lo que genera mejores resultados en cuanto a la parte nutricional, respiratoria, y que además, resulta costo-efectivo a largo plazo (3,8).

DIAGNOSTICO

Es importante reconocer las distintas herramientas diagnósticas que se encuentran disponibles, así como su debida interpretación. A continuación se presentan los estudios utilizados para el diagnóstico de FQ:

- **Tripsina inmunorreactiva**

Los niveles en suero de la tripsina inmunorreactiva (TIR) suelen estar más elevados en los recién nacidos (RN) con FQ, y permanecen de esta forma, más tiempo que en los pacientes sanos. Sin embargo, niveles elevados de TIR en los RN no son diagnósticos de FQ, ya que pacientes sanos pueden mostrar elevaciones transitorias que pueden ser captadas durante la prueba (6).

Debido a esta especificidad baja de una única muestra alterada de TIR, se han desarrollado protocolos basados en el análisis del ADN en la primera muestra del recién nacido (TIR+ADN), o en la solicitud de una segunda muestra para medir la TIR con el análisis posterior del ADN (TIR+TIR+ADN), o la prueba del sudor. Es importante recordar que los valores de TIR pueden estar normales hasta un 30% de los casos de los lactantes con íleo meconial (8).

- **Estudio genético de fibrosis quística**

El estudio genético forma parte de la

mayoría de la evaluación ante la sospecha de FQ y se realiza si los niveles de TIR se encuentran elevados por encima del corte decidido (3). Tras el estudio genético a un RN con una TIR alterada, surgen cuatro posibles resultados (6,8):

- Dos mutaciones de FQ detectadas: se debe realizar la prueba del sudor y un estudio de segregación, a fin de corroborar que cada una de las mutaciones procede de uno de sus progenitores.
- Una sola mutación detectada: se debe realizar únicamente la prueba del sudor. Si el resultado de la misma es dudoso, se debe realizar un estudio molecular para caracterizar la segunda mutación. Si la prueba del sudor es negativa, se asume al RN como portador.
- No se encuentran mutaciones y la prueba del sudor es normal, indica que la TIR realizada fue un falso positivo o había alguna condición no asociada a FQ que causó la alteración.
- Aquellos neonatos en los que no se llega a alcanzar un diagnóstico concluyente, a pesar del uso de pruebas específicas, y para los que, recientemente, el grupo de trabajo europeo de FQ, ha propuesto el término CFSPID (del inglés *cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis*). Este grupo incluye: RN en los que se ha encontrado una mutación CFTR en solo un alelo y valores intermedios de cloro en sudor (30-59 mmol/L); además aquellos

que presentan una mutación CFTR en cada alelo, pero solo una de ellas está clasificada como causante de FQ, y valores de cloro en sudor normales (<30 mmol/L).

Se debe hacer un seguimiento de este grupo de pacientes de forma regular, ya que en algunos casos se realiza el diagnóstico de FQ a edades posteriores, por aparición de síntomas y elevación del cloro en sudor (6,8).

• Prueba del sudor

La prueba del sudor es el estándar de oro para el diagnóstico de FQ. Los RN con tamizaje positivo, deben ser referidos para realizar una prueba del sudor (3).

Esta prueba consta de tres fases: inicialmente, se realiza estimulación mediante iontoforesis con pilocarpina. Posteriormente se debe recoger la muestra durante 30 min, el volumen de la muestra debe ser de, al menos, 15µL o 75 mg. Después de la obtención de la muestra se determina la concentración de cloro mediante titulación por coulometría en cloridómetro (8). La interpretación de la prueba se realiza según los valores obtenidos, considerándose como normal si el valor de cloro es menor 30 mmol/L; intermedia si esta entre 30-59 mmol/L; y positiva, si es igual o mayor 60 mmol/L (3).

En los pacientes que persisten con valores intermedios, se deben realizar más estudios incluyendo un estudio genético ampliado y la repetición de la prueba del sudor a los 6 meses (8,9).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA FIBROSIS QUÍSTICA

Un resultado positivo de la prueba de tamizaje de TIR, junto a las características sugestivas de FQ, siempre asociado a cloruro en sudor > 59 mmol/L, y/o dos genes que causan mutaciones CFTR2, equivale a un diagnóstico de fibrosis quística (3,9).

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

- **Laboratorios**

Se deben realizar laboratorios, realizando hemograma, perfil glicémico, bioquímica completa con pruebas de función hepática y renal, además de coagulación; también determinación de vitamina D y niveles de IgE, cuyos valores elevados se relacionan con la infección por aspergilosis pulmonar en pacientes con FQ (3).

Además se puede solicitar grasa en heces y valorar el tratamiento con enzimas pancreáticas, ya que si es elevada la grasa en heces, quizás el paciente se beneficie de un ajuste a la dosis de estas enzimas (9).

- **TAC de senos paranasales**

Principalmente para detectar defectos a nivel de senos paranasales, como pólipos, que son frecuentes en estos pacientes (9).

- **Pruebas de función pulmonar**

Sirven para valorar la respuesta a las distintas modalidades de tratamiento en la parte pulmonar; además es un marcador objetivo para determinar el

deterioro ventilatorio de un paciente, así como para determinar una posible exacerbación (3).

- **Broncoscopía**

Es un estudio esencial, tanto para demostrar una infección aguda, como para detectar una colonización crónica de estos pacientes, ya que de esta forma podemos tomar los cultivos de esputos (9).

COMORBILIDADES

El CFTR se expresa en muchos tejidos distintos y contribuye al mal funcionamiento y la manifestación de la enfermedad, aunque algunas de estas, no se explican únicamente por este proceso (3). La mayoría de los pacientes con FQ tienen insuficiencia pancreática exocrina, lo que compromete la absorción de nutrientes como vitaminas liposolubles y la degradación de grasas y proteínas lo que lleva a desnutrición (3).

También la enfermedad hepática se presenta en aproximadamente el 30% de los casos con predominio masculino, mientras que la osteoporosis y la artritis por FQ son comorbilidades adicionales (10). Se desconoce si la enfermedad renal crónica se relaciona exclusivamente con la edad, la diabetes, la infección crónica, el trasplante y el uso de aminoglucósidos o la insuficiencia renal, también están bajo la influencia de la expresión tubular de CFTR (10).

TRATAMIENTO

Dentro de los objetivos del tratamiento de la FQ se debe mejorar o en caso de no ser posible, mantener la función

pulmonar, en rangos cercanos a la normalidad, tomando en cuenta el basal del paciente según su propia evolución (3). El volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) es un predictor clave de la esperanza de vida en estos pacientes, y la optimización de la función pulmonar es esencial, por lo que se emplean técnicas de limpieza de las vías aéreas, incluyendo, fisioterapia e inhalación con solución salina hipertónica y dornasa alfa (DNasa) (7). Se debe también administrar terapia nutricional (es decir, suplementos enzimáticos, multivitamínicos y minerales), para asegurar un crecimiento adecuado (3,7). Como los pacientes con FQ tienden a sufrir de exacerbación pulmonar, las estrategias de tratamiento se han centrado a la disminución de proceso inflamatorio de las vías aéreas y evitar la destrucción del parénquima pulmonar. El inicio temprano de antibióticos intravenosos y la erradicación de microorganismos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, es clave para mantener una adecuada función pulmonar (3). La azitromicina, es ampliamente utilizada como profilaxis por sus propiedades antiinflamatorias y antimicrobianas. Los estudios demostraron que la azitromicina reduce significativamente el número de exacerbaciones que presentan los pacientes (11). Los individuos colonizados con *P. aeruginosa* tienen una reducción en las tasas de exacerbación y una mejoría en el FEV1 cuando reciben tratamiento con antibióticos activos contra *Pseudomonas* nebulizados (11). La infección aguda, ocasionada por *P. aeruginosa*, debe ser tratada para evitar la colonización crónica, que resulta en un

empeoramiento de la función pulmonar, aumento en las exacerbaciones pulmonares y una mayor mortalidad (3). No hay evidencia que indique en que momento se debe iniciar una terapia de erradicación, pero el tratamiento debe comenzarse de inmediato (no > 4 semanas después de recibir un resultado de cultivo positivo). La evidencia ha demostrado que el tratamiento de erradicación de *P. aeruginosa* es eficaz, sin embargo no se ha demostrado que se prefiera un régimen respecto a otro. Uno de estos esquemas es a base de solución de tobramicina para inhalación por 28 días y hasta 3 meses de una combinación de colistimetato de nebulización y ciprofloxacina oral. Los cultivos para documentar la erradicación después del esquema antibiótico son esenciales (9).

Cuando la terapia de erradicación ha fallado, esto quiere decir que el cultivo permanece positivo posterior al esquema de tratamiento, se realiza el diagnóstico de infección crónica y se debe comenzar la terapia con antibióticos inhalados a largo plazo (11). Las guías de EE. UU. recomiendan la tobramicina, inhalada, para pacientes mayores de 6 años con *P. aeruginosa* crónica, independientemente de la gravedad de la enfermedad pulmonar. A pesar de que los estudios en pacientes menores de 6 años no han sido concluyentes, también se recomienda el tratamiento con tobramicina a dosis equivalentes en este grupo de edad. El esquema utiliza una dosis de 300 mg dos veces al día, durante 28 días, alternando con 28 días sin tratamiento. Se ha demostrado que la inhalación de tobramicina en polvo seco (TOBI Podhaler™) es de eficacia equivalente (9).

MODULADORES CFTR

Con la introducción de los moduladores de CFTR, por fin se cuenta con un medicamento que tiene como blanco terapéutico al defecto subyacente en la FQ, lo que ha llevado hacia una nueva era de medicina de precisión en el tratamiento de la FQ (3). Los potenciadores del CFTR, como el ivacaftor, aumentan la activación o apertura del canal CFTR en las superficies celulares. En 2015, se introdujo el primer corrector, lumacaftor, en combinación con ivacaftor. Como la mutación delF508 es la mutación del CFTR más frecuente, la disponibilidad de moduladores centrados en esta mutación es una ventaja para la mayoría de los pacientes (9). Los moduladores de CFTR nuevos y que parecen ser más efectivos en los estudios en curso, llamados moduladores de próxima generación, pueden mostrar que mejoran el funcionamiento de CFTR (9). Los moduladores de próxima generación tienen como objetivo permitir que una población con FQ mucho más grande, incluida la heterocigótica delF508, tenga un tratamiento modulador, y algunos en una combinación triple, extendiendo el uso para pacientes más jóvenes (12).

Treinta años después de que los investigadores descubrieran la alteración genética específica de la fibrosis quística, la primera terapia de combinación, que tiene como blanco terapéutico la causa subyacente de la enfermedad, recibió la aprobación de la FDA (13).

En un ensayo de fase 2, en el que participaron pacientes que eran heterocigotos, para la mutación Phe508del CFTR y una mutación de función mínima (genotipo de función mínima Phe508del), el corrector CFTR

de próxima generación, elexacaftor, en combinación con tezacaftor e ivacaftor, mejoró la función CFTR Phe508del y la función clínica del mismo. En este estudio la combinación de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor fue eficaz en pacientes con fibrosis quística, con genotipos de función mínima Phe508del, en quienes los regímenes moduladores de CFTR previos, no fueron efectivos (12).

DIRECCIONES FUTURAS

En la FQ, se han encontrado múltiples alteraciones genéticas que contribuyen al fenotipo pulmonar, independientemente de la mutación CFTR (3). La terapia genética se ha estudiado desde el descubrimiento del gen de la FQ. Sin embargo, aún no se encuentra un mecanismo por el cual se logre administrar eficazmente un ADN del CFTR funcional, al núcleo de la célula epitelial pulmonar (3,12). Entre las nuevas tecnologías que utilizan células madre pluripotentes, inducidas, combinadas con la selección de células modificadas con éxito, se ha demostrado que el enfoque de inserción de ADN funciona para otros trastornos genéticos, y podría contribuir a una futura y más amplia investigación dentro del área de la FQ (9).

COMPLICACIONES

Las complicaciones a nivel respiratorio incluyen bronquiectasias, infecciones crónicas que conducen a neumonía, pólipos nasales, hemoptisis, neumotórax y eventualmente insuficiencia respiratoria (3,14). Las complicaciones asociadas a el tubo digestivo comprenden deficiencias nutricionales que incluyen

grasas y vitaminas liposolubles y diabetes (casi el 20% de las personas con fibrosis quística desarrollan diabetes a los 30 años) (14). Además, también puede manifestarse disfunción hepática progresiva, cálculos biliares, invaginación intestinal, sobre crecimiento bacteriano y síndrome de obstrucción intestinal distal (3). Otras complicaciones que pueden presentar los pacientes son infertilidad, osteoporosis, desequilibrios electrolíticos y deshidratación, que se manifiestan como aumento de la frecuencia cardíaca, fatiga, debilidad y presión arterial disminuida (14).

TRASPLANTE DE PULMÓN

La supervivencia de las personas con FQ ha mejorado dramáticamente en las últimas décadas, gracias a la captación temprana y adecuado abordaje de los pacientes, y se espera que esta mejora sea mayor los nuevos agentes que se dirigen al defecto celular en la FQ (12,13). Sin embargo, la mayoría de los pacientes con FQ eventualmente sucumben a la enfermedad pulmonar. El trasplante de pulmón tiene el potencial de extender la supervivencia. A pesar de este hecho, la evidencia indica que muchas personas con FQ, que fallecen por enfermedad respiratoria, nunca son derivadas para trasplante (15). Los datos disponibles indican que la falta de derivación a un equipo de transplante, pueden no deberse a contraindicaciones absolutas para el trasplante. Se justifica la investigación sobre los factores que influyen en la falta de derivación a un equipo de trasplante para individuos con FQ asociado a FEV1 menor al 30%, o aquellos con una función pulmonar más estable pero que mueren de enfermedad

respiratoria. Todo esto hace necesaria una metodología, para mejorar el proceso de referencia para trasplante de pulmón de manera sistemática (3).

El objetivo de esta metodología es ayudar a los equipos de FQ a asesorar adecuadamente a los pacientes sobre el trasplante de pulmón, y disminuir la cantidad de personas con FQ que fallecen por enfermedad pulmonar, sin considerar esta posibilidad de tratamiento (3). Si bien los datos son limitados, existe evidencia científica para respaldar el uso de FEV1, combinado con otros parámetros fisiológicos, como la presión de la arteria pulmonar, los gases arteriales (en busca de hipoxemia o hipercapnia), la curva de la función pulmonar durante el tiempo y el estado nutricional, para determinar el momento adecuado referir a un paciente para ingresar al listado para trasplante. Habrá muchas pacientes que, aun cumpliendo con los criterios de estas pautas de consenso para la derivación, será prematura su inclusión en la lista. Lo que quiere decir que el objetivo de la derivación no necesariamente genera una evaluación o inclusión completa, sino que da acceso a las personas con FQ, sus familias, a la experiencia del equipo de trasplante de pulmón y la oportunidad de considerarlo plenamente una opción de tratamiento (15).

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con FQ ha tenido una mejoría notable en las últimas décadas con mejoras continuas en el tratamiento y la atención. En 1992, el Informe Anual de EE. UU. mostró una edad media de supervivencia de 29,4 años. Actualmente la media de edad de

sobrevida informada en el Reino Unido fue de 46 años (hombres) y 41 años (mujeres) (9).

Tomando en cuenta que el diagnóstico temprano se traduce en un acceso pronto a la atención de rutina provista por equipos multidisciplinarios de atención de FQ, se logra inferir que una intervención más temprana en los pacientes, sea responsable de mejores resultados en una edad más avanzada (16).

CONCLUSIONES

La FQ es la enfermedad hereditaria, multisistémica, más frecuente en la población caucásica. Es producida por una alteración genética en el CFTR. La afectación pulmonar es la más frecuente y la principal causa de mortalidad. Debido a la implementación universal, de la detección neonatal por medio de la TIR de posibles casos de FQ, se ha logrado la detección temprana de estos pacientes y realizar la confirmación diagnóstica con la prueba del sudor y pruebas de ADN, para así instaurar la terapéutica y un abordaje integral por un equipo capacitado en la atención de pacientes con FQ. El paciente diagnosticado con esta enfermedad debe llevar un control estricto, por las complicaciones y comorbilidades que presenta, incluida una expectativa de vida más corta. Los pacientes con FQ tiene mayor riesgo de colonización de las vías aéreas por patógenos como *S. Aureus* y *P. Aeruginosa*. Los pacientes

deben de recibir un esquema de tratamiento antibiótico en caso de confirmarse una infección aguda por *Pseudomonas* y se debe confirmar su erradicación por medio de cultivo, usualmente por broncoscopia. En caso de colonización crónica se deben instaurar un esquema de tratamiento antibiótico a largo plazo, usualmente con tobramicina. Los moduladores CFTR son los tratamientos más novedosos aprobados para tratar esta enfermedad y tienen como diana el defecto que genera dicha alteración genética. El ivacaftor solo en combinación con lumacaftor ha sido aprobado por FDA, al igual que la terapia triple para el tratamiento de pacientes con FQ con mutación delF508. En este momento se encuentra en estudios la terapia con células madre para realizar la inserción de ADNc para intentar corregir el defecto genético. Se debe tener en cuenta que estos pacientes deben ser derivados a un centro de trasplante pulmonar en caso de requerirlo, ya que esta modalidad de tratamiento aun en pacientes gravemente enfermos, en muchas ocasiones no es considerada y puede prolongar la vida del paciente con buenos resultados posteriores. Gracias al abordaje multidisciplinario que se brinda a los pacientes se ha logrado aumentar la sobrevivencia, así como su calidad de vida; sin embargo, a pesar las distintas modalidades de tratamiento, no se ha logrado detener la progresión de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Trandafir L, Leon M, Frasinariu O, Baciú G, Dodi G, Cojocarú E. Current Practices and Potential Nanotechnology Perspectives for Pain Related to Cystic Fibrosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2019; 8(7):1023. <https://doi.org/10.3390/jcm8071023>

2. Katkin J, et al. Cystic fibrosis: Clinical manifestations and diagnosis [Internet]. [Consultado 30 Marzo 2020]. UpToDate. 2020. Disponible en : <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-clinical-manifestations-and-diagnosis>
3. Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N, Behrman R, Nelson W. Nelson textbook of pediatrics. 21st ed. Elsevier; 2019; 9016-9061.
4. Rosenstein B. Fibrosis quística - Pediatría [Internet]. [Consultado 30 Marzo 2020]. Manual MSD versión para profesionales. 2017. Disponible en : <https://www.msdmanuals.com/es/professional/pediatr%C3%ADa/fibrosis-qu%C3%ADstica-fq/fibrosis-qu%C3%ADstica>
5. Sanders D, Fink A. Background and Epidemiology. Pediatric Clinics of North America. 2016 ;63(4):567-584. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2016.04.001>
6. Brown S, White R, Tobin P. Keep them breathing Cystic_fibrosis patofisiology, diagnosis and treatment. Journal of the American Academy of Physician Assistants. 2017;30(5):23-27. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000515540.36581.92>
7. Kulkarni H, Kansra S, Karande S. Cystic fibrosis revisited. Journal of Postgraduate Medicine. 2019;65(4):193. https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM_263_18
8. Gartner S, Mondéjar-López P, Asensio de la Cruz Ó. Protocolo de seguimiento de pacientes con fibrosis quística diagnosticados por cribado neonatal. Anales de Pediatría. 2019;90(4):251.e1-251.e10. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.11.009>
9. Castellani C, Duff A, Bell S, Heijerman H, Munck A, Ratjen F et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. Journal of Cystic Fibrosis. 2018;17(2):153-178. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>
10. Skov M, Hansen C, Pressler T Cystic fibrosis – an example of personalized and precision medicine. APMIS Willey. 2019;127(5):352-360. <https://doi.org/10.1111/apm.12915>
11. Rang C, Wilson J. Remarkable progress in cystic fibrosis—But why? Respirology. Willey. 2018;24(1):17-18. <https://doi.org/10.1111/resp.13440>
12. Middleton P, Mall M, Dřevínek P, Lands L, McKone E, Polineni D et al. Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. New England Journal of Medicine. 2019;381(19):1809-1819. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908639>
13. Voelker R. Patients With Cystic Fibrosis Have New Triple-Drug Combination. JAMA. 2019;322(21):2068. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.19351>
14. Rafeeq M, Murad H. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. Journal of Translational Medicine. 2017;15(1). <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1193-9>
15. Ramos K, Smith P, McKone E, Pilewski J, Lucy A, Hempstead S et al. Lung transplant referral for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines. Journal of Cystic Fibrosis. 2019;18(3):321-333. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.03.002>

16. VanDevanter D, Kahle J, O'Sullivan A, Sikirica S, Hodgkins P. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2016;15(2):147-157. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.09.008>