

**UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE MEDICINA**

Carrera de Médico Especialista en Alergia e Inmunología Clínica

Sede: Hospital Dalmasio Vélez Sarsfield

Directora: Dra. Ana Marta Koatz

Subdirector: Dr. Luis Daniel Berrutti

Monografía:

TITULO

FIBROSIS QUISTICA

Alumno: Dr. ALBERTO A BENCIVENGA

AGRADECIMIENTOS

AAIBA POR REALIZAR EL CURSO
SUPERIOR DE ESPECIALISTA A
DISTANCIA CON SU IMPORTANCIA
PARA MEDICOS DEL INTERIOR.

A LOS DOCTORES MARINA, MIGUEL
Y TOLCACHIER ALBERTO, POR SU
ENSEÑANZA PRACTICA EN LOS
LOS HOSPITALES PT E PERON
Y DURANG.

Y PRINCIPALMENTE A LA
DIRECTORA DEL CURSO
DRA. ANA MARTA KOATZ, POR SU
PACIENCIA Y SER GUIA EN LOS
INCONVENIENTES O PROBLEMAS
QUE TUVE.

INDICE

INTRODUCCION.....	5
RESEÑA HISTORICA.....	6
GENETICA.....	7
- estructura propuestas de la proteína CFRT	
- diferentes tipos de mutaciones del gen	
ESTRUCTURA Y PROPIEDADES DEL REGULADOR DE LA CONDUCTANCIA DE TRANSMEMBRANA DE FIBROSIS QUISTICA	9
MANIFESTACIONES CLINICAS	10
- Compromiso pulmonar	
- Afectación pulmonar	
- Esquema patogénico de la Fibrosis Quística en la vía aérea	
- Vías aéreas superiores	
- Obstrucción intestinal	
ALTERACIONES GASTROINTESTINALES	13
- Infección pancreática exocrina (IPE)	
- Afectación pancreática	
- Pancreatitis aguda recurrente	
- Afectación endocrina del páncreas	
- Prolapso rectal	
- Ictericia neonatal prolongada	
OTRAS AFECTACIONES DIGESTIVAS	15
- Alteraciones hepáticas	
- Reflujo gastroesofágico	
RETRASO DEL CRECIMIENTO.....	15
DEFICIENCIA DE PROTEINAS Y VITAMINAS	16
GLANDULAS SUDORIPARAS	16
VASOS DEFERENTES	16
DIAGNOSTICO.....	17
- Marcadores clínicos para el diagnóstico de F.Q	
METODOS DIAGNOSTICOS.....	19
- Prueba del sudor	
MANIFESTACIONES CLINICAS QUE AYUDAN PARA EL DIAGNOSTICO.....	20

-Síntomas	
- Inspección	
- Auscultación	
EXAMENES COMPLEMENTARIOS.....	22
- Gases en sangre	
- Diagnóstico por imágenes	
- Función pulmonar	
- Complicaciones	
ENFERMEDAD SINUSAL.....	24
- Manifestaciones clínicas	
- Manejo de la enfermedad sinosonasal	
TRATAMIENTO DE LA F.Q.....	26
- Optimización de la depuración de las secreciones de la vía aérea	
- Hemophilusspp.	
- Pseudomonasaeruginosa	
EVALUACION DEL ESTADO NUTRICIONAL.....	29
OTRAS MANIFESTACIONES DE LA F.Q.....	29
- Trasplante pulmonar.	
- Terapia genética	
- Avances terapéuticos	
CONCLUSION.....	31
BIBLIOGRAFIA	32

INTRODUCCION

La F.Q. es la enfermedad genética de herencia autosómica recesiva más frecuente en la población caucásica en la que 1 de cada 25 personas es portadora heterocigota sana. La incidencia estimada de la F.Q. es de entre 1/ 2.500 y 1/5000 recién nacidos.

En los últimos veinte años, el diagnóstico precoz, sus avances terapéuticos y la creación de unidades especializadas de F.Q. (tratamiento multidisciplinario-interdisciplinario), han permitido un aumento notable de la supervivencia actual, siendo la media de 37,4 años según el 2009 Annual Report de la Cystic Fibrosis Foundation.

La F.Q. puede cursar con un amplio espectro de manifestaciones clínicas debido a la afectación multiorgánica

RESEÑA HISTORICA

La fibrosis quística fue descrita como una entidad en el año 1938, por Dorothy Andersen, ya había referencia en la literatura europea respecto a que “los niños cuyo sudor es salado tiene mal pronóstico”; 1705 se había relatado que los “lactantes salados” estaban embrujados Fanconi y Harper habían reportado lactantes y niños pequeños con esteatorrea, insuficiencia pancreática, quizás algunos de ellos eran F.Q.

Landsteiner descubrió por primera vez ileomeconial en 1905.

En la década del 90, comienza el progreso del conocimiento de la enfermedad.

Los principales hitos de la década son:

En 1949 en una ola de calor en Nueva York se detectaron niños con cuadros de deshidratación hipotónica graves, con postración importante, investigando las causas posibles, di Sant' Agnese, con un gran poder de observación, halló exceso de cloro y sodio en el sudor, punto de partida para la prueba diagnóstica más importante y el conocimiento del mecanismo básico de la enfermedad.

En 1959, Geibson y Cooke describieron y publicaron el método estandarizado para la prueba del sudor, mediante iontoforesis con pilocarpina, el más importante para el diagnóstico.

Durante mucho tiempo se consideró a la F.Q. como una enfermedad de lactantes de niños pequeños. Sin embargo di Sant' Agnese y Andersen en 1959 y Shwachman en 1965, publicaron casos de adultos.

La afectación hepática fue comunicada por Fanconi, Blanc y Craig en 1956, realizaron la descripción minuciosa de la cirrosis, que aun es considerada casi patognomónica. En 1983 Paul Quinton descubre el defecto específico en la reabsorción de cloro, punto de partida de las demás importantes investigaciones en la Fisiopatología de la enfermedad.

Richard Boucher y Michel Knowles, hallaron que la secreción de cloro a través de la membrana celular epitelial, estaba alterada, trabajando con la vida aérea.

En 1985 se descubre el Gen responsable en el cromosoma 7 por Lap-Chee Tsui. En 1989 Riordan lo denomina Cystic Fibrosis transmembranaconductancia regulador (CFTR).

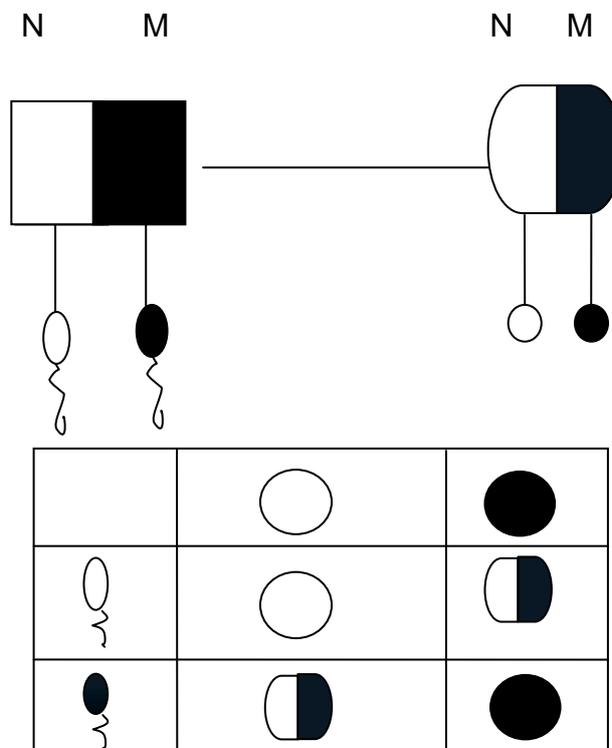
GENETICA

La F.Q. es la enfermedad autosómica-recesiva severa más frecuente en la población caucásica. Presenta mutaciones de un congen llamado gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). Hay más de 1000 mutaciones responsables de las manifestaciones de la enfermedad.

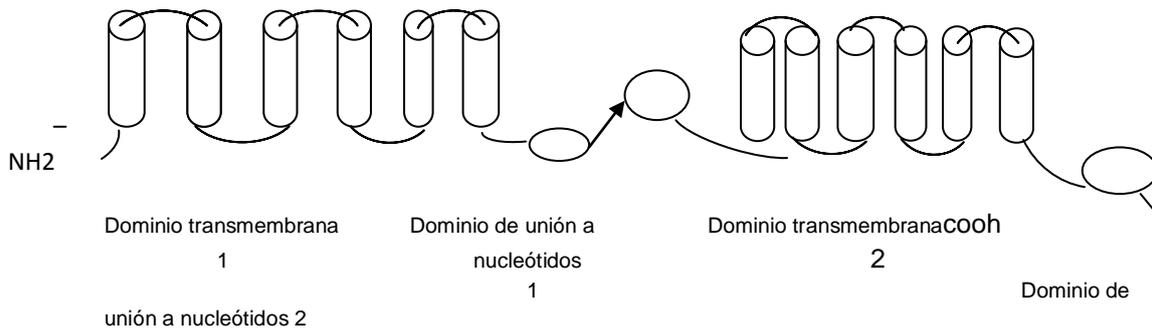
El fenotipo o sea la expresión clínica de la enfermedad, es variable y está en partes relacionada con las mutaciones presentes en el afectado, es decir en el genotipo.

Los heterocigotos presentan un alelo normal y un alelo mutado, son portadores de la alteración, pero como la enfermedad es recesiva, son asintomáticos. La herencia no depende del par actual, por eso se llama autosómica, para que se manifieste la enfermedad, ambas copias deben estar alteradas.- Los portadores tienen una chance de 1 en 2 de transmitir la copia alterada a su descendencia y cuando se unen dos portadores, la probabilidad de tener un hijo afectado es de 1 en 4

Figura N° 1



A- Estructura propuestas de la proteína CFRT



Diferentes tipos de mutaciones del gen

De acuerdo a un criterio funcional, las mutaciones en el GEN, CFRT asociado a la F.Q. pueden ser divididos en cinco clases.

Clase 1: Mutacion que provoca una proteína defectuosa-

Clase2: Mutación que provoca un procedimiento defectuoso de la proteína, impidiendo ser correcto elreal izamiento en la membrana celular.

Clase3: Mutación que genera una regulación defectuosa del CFRT. La proteína mutada está presente en la membrana celular, pro no tiene su funcionalidad.

Clase 4: mutaciones que afectan la conductividad a través del canal.

Clase5: Estas mutaciones destruyen la proteína pudiendo llevar a la no expresión de la misma.

En resumen:

Las mutaciones de las clases I, II y III que determinan una inhibición del 100% de la actividad de la CFTR están unidas con fenotipos severos.

Las mutaciones de las clases IV y V, donde existe actividad pancreatica, están unidas con fenotipos benignas.

ESTRUCTURA Y PROPIEDADES DEL REGULADOR DE LA CONDUCTANCIA DE TRANSMEMBRANA DEFIBROSIS QUISTICA (CFTR)

Se atribuye la enfermedad genética F.Q. a los defectos en una proteína identificada en los últimos años como regulador de la conductancia de transmembrana de fibrosis quística.

Hay más de 1.000 mutaciones diferentes que afectan a casi todas las regiones de la proteína. Esta molécula proteica es muy compleja y el gran número de mutaciones que puede tener su estructura, podría participar de varias funciones, que probablemente estén afectadas en la F.Q. Se sabe la disfunción del CFRT, es la impermeabilidad a los aniones.

Es un canal de Cl^- , aunque también puede tener muchas otras funciones.

MANIFESTACIONES CLINICAS

La F.Q se caracteriza por disfunción de las glándulas de secreción externa, sudoríparas, bronquiales, gastrointestinales, pancreáticas, salivares, hepáticas y de aparato reproductivo.

Compromiso pulmonar

La edad del comienzo de los síntomas respiratorios es variable, pueden presentarse a edad más temprana, generalmente aparecen durante los primeros años de vida.

Están presentes en la mayoría de los pacientes (más del 95%) siendo la aparición precoz (semanas o meses de vida), y también tardía (durante la infancia).

Es importante tener presente las manifestaciones clínicas respiratorias y especialmente cuando son persistentes como ser, tos, taquipnea .sibilancias, rales, Signos radiológicos en particular atelectasias o híper- insuflación pulmonar persistentes, inducen a sospechar la enfermedad.

Afectación pulmonar

La F.Q es una enfermedad multisistematica, con una gran variabilidad clínica según la edad de presentación.

En la adolescencia se puede presentar como neumonías a repetición o como asma de mala evolución, la presencia de dedos en palillo de tambor, de bronquiectasias o el hallazgo de P. aeruginosa en cultivo de secreciones, es signo de alerta, siendo conveniente solicitar una prueba del sudor.

Hay pacientes que pueden permanecer asintomáticos hasta la adolescencia y pueden presentar pancreatitis, pólipos nasales o infertilidad.

La mejor forma objetiva de evaluar la progresión de la enfermedad pulmonar es el estudio de la función pulmonar.

El FEV₁ es el parámetro que se altera a medida que la obstrucción bronquial progresa y es el principal parámetro evolutivo.

En la progresión de la enfermedad, hay atrapamiento aéreo y peribronquitis, hiperinsuflación pulmonar, bronquiectasias de diferentes tipos, están presentes en el 100% de los pacientes en diferentes grados evolutivos de la enfermedad.

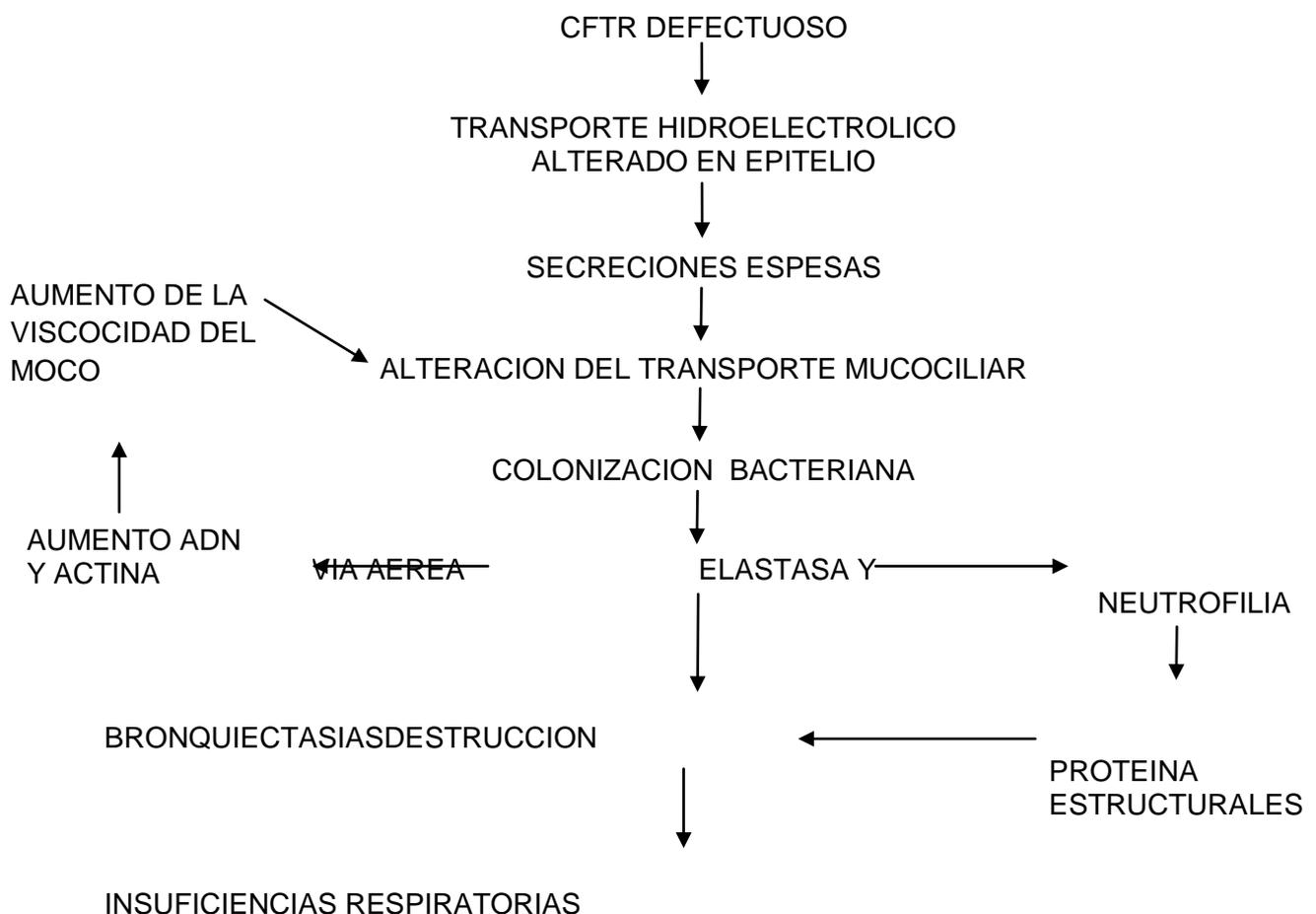
En etapas avanzadas pueden aparecer zonas de colapsos, consolidaciones o bullas.

Las infecciones respiratorias son una complicación frecuente si no son tratadas eficazmente y adecuadamente, darán lugar al desarrollo bronquiectasias, agravando el cuadro respiratorio.

Por eso es muy importante el diagnóstico oportuno de la F.Q. porque es la única alternativa que posibilita iniciar en forma temprana y adecuada las medidas terapéuticas necesarias para intentar prevenir este proceso de progresivo deterioro pulmonar.

Un hecho principal es la infección de la vía aérea con gérmenes que finalmente la colonizan, los gérmenes más frecuentemente hallados son haemophilussppy staphilococosaures en las etapas iniciales de la enfermedad. Cuando la evolución del cuadro clínico avanza, la bacteria predominante es pseudomonasaeruginosa. Con la evolución de la enfermedad, se desarrolla insuficiencia respiratoria, inicialmentehipoxemica, que puede ser progresiva.

Esquema patogénico de la fibrosis quística en la vía aérea



Vías aéreas superiores

La hiper actividad de las glándulas secretoras de moco y además las alteraciones del transporte mucociliar, produciendo hipertonia y edema de las membranas mucosas y obstrucción de los ostium sinusales. Estos procesos llevan a la infección de los senos paranasales, habitualmente con las mismas bacterias que infectan la vía aérea baja.

A los Rxocasionalmentetambién puede observarse mucocele. Entre el 10 % a 25% de los pacientes presentan pólipos nasales, similar a los alérgicos pero con menor número de eosinófilos. Se debe tener presente, cuando el origen de estos pólipos, no tienen una causa clara es primordial investigar F.Q, en forma sistemática.

Obstrucción intestinal

a- Íleo meconial

Manifestación más frecuente en etapa neonatal.

Se produce por obstrucción del intestino delgado, distal, ocurre entre el 10 y 20% de los neonatos con F.Q, la fisiopatogenia, es que, deficiencias de enzimas proteolíticas,mas secreción anormal de muco proteínas, mas disminución de agua y minerales del meconio dando como resultado espesamiento del mismo.

El estudio del neonato con enema con contraste es esencial, en la evaluación de los neonatos en la eliminación de meconio.

La ausencia de eliminación de meconio en las primeras 24 horas de vida obliga a sospechar y descartar F.Q.

b- Equivalente a ileomeconial

Es un síndrome de obstrucción intestinal, distal por obstrucción parcial o total del íleon terminal ciego y/o colon ascendente. Esmás frecuente en niños mayores, adolescentes y adultos.

ALTERACIONES GASTROINTESTINALES

Infección pancreática exocrina (IPE)

Se presenta entre el 85y 90% de los pacientes con F.Q. y mutaciones clase I,II y III por el contrario las mutaciones IV y V tienen suficiencia pancreática.

El cuadro clínico es típicamente malabsortivo con deposiciones abundantes, fétidas, hipocoloreadas, brillantes y aceitosas.

El diagnostico se confirma a través de la función pancreática, mediante el balance de grasa fecal de 72 horas. Siendo insuficiencia en un lactante menor de 6 meses, cuando la pérdida de grasa fecal es mayor al 15%. En los lactantes mayores el valor de corte es 7%.

Afectación pancreática

Todo el cuadro se debe manejar mediante la terapia de sustitución enzimática (TSE). La TSE consiste en la administración de enzimas pancreáticas en forma de micro esferas recubiertas por una cubierta entérica que se disuelve en medio básico (PH>6). Deben ser administradas con todas las comidas y bebidas, la dosis de inicio es de 500 unidades de lipasa (UL)/ kg peso/comidas/máxima 2.500 UL/kg peso/comida. No debe superarse la dosis máxima de 10.000 UL/kg peso/día, ya que dosis superiores se han relacionado con una complicación llamada "colonopatía fibrosante" unos niveles medios de 750 UL/kg/comida generalmente son suficientes en la mayoría de los pacientes para controlar la esteatorrea. Si, a pesar de una correcta administración de enzimas pancreáticas, la absorción de grasa es inadecuada y tras un aumento de enzimas no lo corrige se aconseja optimizar el PH gastrointestinal mediante la administración de inhibidores de la bomba de protones y bicarbonato de Na.

Pancreatitis aguda recurrente

Al producirse elevada concentración de secreciones pancreáticas que producen la obstrucción de los conductos pancreáticos, provocando la auto digestión del páncreas por las enzimas proteolíticas. Se produce en forma episódica por dolor abdominal intenso con vómitos, aumentos de amilasa y lipasa en suero, y de amilasa en orina.

Hay veces que la pancreatitis aguda recurrente es la manifestación inicial y única de la enfermedad (forma atípica de la enfermedad).

Afectación de la función endocrina del páncreas

Progresivamente por la fibrosis pancreática y reemplazo del tejido normal por el tejido graso, que lleva a una disminución de las células β , por consiguiente, a una disminución de la secreción de insulina responsable de la intolerancia a la glucosa y la insulino-dependencia.

La alteración hidrocarbonada suele aparecer en la segunda década de la vida, con un pico de edad entre los 15 y los 24 años de edad.

La clínica es diferente de la diabetes tipo 1 y en tipo 2, es una diabetes no cetósica, de comienzo lento, poco sintomático, con persistencia de alguna secreción de insulina.

En estos pacientes no deben hacer restricciones dietéticas por mantener un adecuado control glucémico, si no adaptar la insulina a las calorías que precisa el enfermo para una adecuada nutrición.

Los criterios diagnósticos incluyen:

- a- Glucemia mayor o igual a 126 mg/dl. en ayunas en dos ocasiones
- b- Glucemia en ayunas mayor o igual a 126mg/dl
- c- Glucemia mayor o igual a 200mg en dos o más ocasiones, acompañada de los síntomas clínicos polidipsia, poliuria, etc. la prueba diagnóstica de elección es la prueba de tolerancia oral a la glucosa. Siendo aconsejable a los pacientes con F.Q a partir de los 10 años realizar un control de glucemia cada año y si es mayor o igual a 126 mg/dl, se debe realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa.

En niños menores de 10 años la diabetes en F.Q es muy rara, debiendo realizar diagnóstico diferencial con diabetes tipo 1.

Prolapso rectal

Está presente en el 25% de los niños menores de 5 años que no han sido tratados y es la forma de presentación en el 5% de los pacientes. Esta manifestación obliga a descartar el diagnóstico de F.Q en todos los niños pequeños.

Ictericia neonatal prolongada

Cuadro clínico que se debe a la obstrucción de los conductos biliares extra hepáticos por espesamiento de la bilis.

Con ileomeconial, la ictericia se presenta en el 50% pero también en neonatos sin ileomeconial.

OTRAS AFECTACIONES DIGESTIVAS

Alteraciones hepáticas

Las lesiones hepáticas inespecíficas como inflamación, fibrosis, proliferación de conductos biliares y colestosis están presentes en algunos enfermos. El 10% pueden tener cirrosis biliar focal Y pudiendo progresar hacia una cirrosis biliar multilobular en 5% de los pacientes

- Reflujo gastroesofágico

Más del 25% de los pacientes con F.Q presentan reflujo gastroesofagico y de estos la mitad asocian esofagitis.

RETRASO DEL CRECIMIENTO

Se produce por la insuficiencia pancreática exocrina y la mala absorción. En estos casos presentan deposiciones aumentadas o numerosas y consistencia anormal y olor.

Los adolescentes frecuentemente no alcanzan a desarrollar completamente su potencial genético de crecimiento.

Factores que influyen en el retardo de crecimiento son la enfermedad pulmonar crónica y la inapetencia relacionada con la infección pulmonar.

Si no se establece el diagnóstico oportuno el cuadro clínico progresa hacia una desnutrición calórica proteica clásica.

DEFICIENCIA DE PROTEINAS Y VITAMINAS

La F.Q al poseer insuficiencia pancreática exocrina tiene deficiencia de enzimas proteolíticas a nivel intestinal, produciendo un defecto en la digestión y absorción de las proteínas llevando a un resultado final de hipoproteinemia que en menores de 6 meses pueden provocar un síndrome ascítico- edematoso, siendo su frecuencia del 8% en los niños portadores de F.Q. también presentarán anemia y falta de crecimiento.

Al tener una deficiencia de absorción de vitaminas liposolubles, provocando abombamiento de fontanela, en lactantes pequeños (déficit de vitamina A), anemia hemolítica (déficit de vitamina E), déficit de algunos factores de coagulación (déficit de vitamina K), raquitismo hiperparatiroidismo (déficit de vitamina D)

GLANDULAS SUDORIPARAS

En estas glándulas la alteración básica es la disminución de absorción de cloro y sodio, que se encuentra elevada en la concentración de ambas en el sudor, persistiendo durante toda la vida.

Esta anomalía es la que permite la confirmación diagnóstica mediante la prueba del sudor.

Clínicamente los niños afectados habitualmente tienen sabor salado en el sudor, característica de esta enfermedad.

VASOS DEFERENTES

Los testículos de los varones afectados de F.Q. son normales. El epidídimo no es palpable y los vasos deferentes están ausentes en casi todos los enfermos.

La mayoría de los varones presenta azoospermia por la ausencia bilateral de los vasos deferentes y por lo tanto no son fértiles.

Se aconseja estudiar a los varones con F.Q. a partir de la adolescencia con análisis de semen y ecografía urogenital.

DIAGNOSTICO

La F.Q. enfermedad crónica, autosómica recesiva, que habitualmente afecta diversos órganos y compromete la vida de los pacientes. En 1938 se realiza la primera descripción de la enfermedad por Andersen, llamándola Fibrosis Quística del páncreas su diagnóstico se basaba en la clínica caracterizado por enfermedad pulmonar crónica, síndrome de mala- absorción y desnutrición..

Siendo su evolución desfavorable se asoció con la imagen de una enfermedad letal en etapas tempranas de la vida.

En los primeros años de década del 80 se establece que el defecto básico que produce la enfermedad es una alteración del transporte epitelial del cloro.

En 1985 se descubre el gen responsable de la F.Q. localizado en el cromosoma 7 .

En 1989 fue identificado el gen, al que se denominó proteína reguladora de la conductancia de transmembrana (CFTR).

La F.Q es considerada una enfermedad crónica, y su evolución será favorable si las intervenciones terapéuticas se aplican en el momento oportuno. Por estos motivos es necesario el diagnóstico temprano, y recibir las diferentes acciones medicas necesarias cuando la enfermedad todavía no ha producido daño o lesiones irreversibles.

Hay factores que impiden el diagnóstico temprano siendo los siguientes:

- Desconocimiento de la enfermedad por los profesionales de la salud.
- Falta de información para el diagnóstico oportuno en atención primaria de salud.
- Dificultad de realizar la prueba del sudor en los lugares que vive el paciente.

El diagnóstico de la enfermedad se puede realizar en el niño antes de la aparición de los síntomas, (diagnóstico prenatal o por pesquisa neonatal), o por sospecha por la presencia de síntomas clínicos o datos de laboratorio.

Marcadores clínicos para diagnóstico de F.Q

Según en qué etapa de vida, tenemos los siguientes marcadores:

1- Recién nacido

- Ileomeconial
- Ictericia prolongada
- Tos y taquipnea persistente
- Pobre ganancia de peso

1- Lactante

- Síndrome de mala- absorción, esteatorrea

- Falta de crecimiento
- Tos y taquipnea
- Bronquiolitis prolongada
- Atelectasia prolongada
- Atrapamiento aéreo bilateral persistente
- Infección pulmonar recurrente
- Edemas y anemias
- Deshidratación hiponatémica con alcalosis metabólica
- Sabor salado
- Prolapso rectal

2- Niños

- Síndrome de mala- absorción, esteatorrea
- Falta de crecimiento
- Tos crónica
- Sibilancias recurrentes, asma atípica
- Infección pulmonar recurrente
- Rx de torax patológicas en forma persistente
- Cultivo de secreciones bronquiales positivas para staphilococosaureos o pseudomonasaeruginosa

3- Adolescentes y adultos

- Pólipos nasales
- Sinusitis crónica
- Bronquitis crónica
- Azoospermia obstructiva
- Menor fertilidad femenina

METODOS DIAGNOSTICOS

Prueba del sudor

La prueba del sudor, estudio fundamental de laboratorio para confirmar el diagnóstico de la enfermedad, por la demostración del aumento de la concentración de los iones cloruro y sodio del sudor

Se debe tener presente algunos puntos de importancia como ser:

- Peso del sudor aceptado es 75mg, cuando se usa un electrodo de 5x5 cm para la estimulación
- La muestra se recoge durante 30 minutos en un mismo soporte del mismo tamaño para mayor confiabilidad

Es conveniente aumentar a 100mg el peso del sudor.

La interpretación de los resultados son los siguientes:

- Valores normales: inferiores a 40mmol/l
- Valores dudosos: de 40 a 60mmol/l
- Valores patológicos: superiores a 60mmol/l

Valores superiores a 160mmol/l no son fisiológicamente posibles y se deben a error en la determinación

Cuando los valores son dudosos (40 a 60mmol/l) o patológicos (> a 60mmol/l) la prueba se debe repetir.

Hay que tener presente que en los niños menores de 3 meses de vida , un valor de cloro en el sudor de 40mmol/l son muy sugerentes del diagnóstico de F.Q.

Hay causas de prueba del sudor negativa, falsa, como ser:

- Errores técnicos
- Baja tasa de sudoración
- Algunas mutaciones del gen CFTR.

Otros métodos diagnósticos son potencial de membrana, diagnóstico molecular, pesquisa neonatal.

Sabemos que la sobrevida de los pacientes afectados con F.Q. y su calidad de vida están directamente relacionados con la oportunidad del diagnóstico oportuno y precoz, pero en nuestro medio existen muchas dificultades:

- Bajo índice de sospecha: siendo frecuente el diagnóstico tardío
- Sus métodos diagnóstico y su carencia: hay lugares o provincias que deben derivar a pacientes a centros especializados distantes
- Prueba del sudor realizada con métodos inaceptables
- No tener presente la F.Q., en general y principalmente por los profesionales.

MANIFESTACIONES CLINICAS QUE AYUDAN PARA EL DIAGNOSTICO

La afectación del aparato respiratorio y sus complicaciones son los determinantes más importantes en la morbimortalidad de la enfermedad el deterioro suele ser lento y progresivo.

Síntomas

Los síntomas más frecuentes son la tos, con y sin expectoración, la disnea secundaria a la obstrucción bronquial y con menor frecuencia, dolor torácico, la fiebre y la disminución de la tolerancia al ejercicio.

La tos comienza durante la lactancia, es el síntoma más frecuente y persistente, al principio es seca y ocasional con predominio nocturno y matinal, paroxística algunas veces emetizante. Es común que a este cuadro se lo diagnostique bronquiolitis prolongada. Con el progreso del cuadro la tos es continua y productiva, aunque no es posible expectorar durante los primeros años de la vida.

Las secreciones pueden tener distintas características purulentas, amarillas, verdes o grises. Algunas veces pueden ser hemoptoicas o con hemoptisis especialmente en pacientes con bronquiectasias importantes.

La disnea referida como falta de aire especialmente en los de mayor edad. En los lactantes, la disnea es expresión de obstrucción de la vía aérea. La disnea puede ser aguda o crónica. La aguda es conveniente su internación para evaluación y tratamiento, mientras la crónica puede ser manejada ambulatoriamente dependiendo de su etiopatogenia.

En ocasiones los niños y adultos presentan dolor torácico relacionados con la tos o con las maniobras de kinesioterapia respiratorias, pero se debe tener presente las complicaciones, como neumonía, pleuresía, aspergilosis broncopulmonar alérgica.

La fiebre: no es frecuente. Puede presentarse en el comienzo de una infección viral, neumonía o asociada con infecciones relacionadas con la F.Q.

Taquipnea: es el aumento de la frecuencia respiratoria y su persistencia en el periodo intercrítico en los episodios agudos de obstrucción bronquial, es menester investigar una enfermedad pulmonar crónica, especialmente F.Q.

También se puede contactar sibilancias generalmente debido a una exacerbación infecciosa pulmonar.

Examen físico:

Se debe evaluar el aparato respiratorio, el sistema cardiovascular, el estado nutricional y las manifestaciones gastrointestinales. El examen físico en pacientes con afección leve puede ser normal

Inspección

El grado de insuflación se obtiene con la medición de los diámetros torácicos a nivel de línea mamaria. El cociente entre el diámetro antero-posterior y transversal es el índice torácico. Un índice torácico superior a 1 es indicador de insuflación.

También se puede ver el abombamiento del esternón (pectus carinatum), cifosis dorsal y el surco de Harrison.

Frecuencia respiratoria en reposo, es el parámetro objetivo más importante en la evaluación funcional de los niños pequeños

Presencia de tiraje, observando la utilización de músculos accesorios (subcostal, intercostal, supraclavicular) y el aleteo nasal, indicadores de severa incapacidad ventilatoria.

En pacientes con afección moderada o grave aparecen signos de hipoxia crónica, hipocratismo digital y cianosis. El hipocratismo digital se observa dedos en palillos de tambor y uñas en vidrio de reloj. El grado del mismo puede relacionarse con Hipoxemia, obstrucción de las vías aéreas, hiperinsuflación y ventilación inadecuada. El VEF₁ y FEF 25-75% están bajos, y los volúmenes residuales (VR) aumentados.

El estado nutricional y el crecimiento forman parte integral de la evolución del aparato respiratorio.

Las dificultades del crecimiento pueden obedecer a la mala absorción y a la afección respiratoria, ambos aspectos deben ser evaluados reiteradamente.

Auscultación

Suele ser normal en los periodos iniciales de la enfermedad, pero con el progreso del deterioro es posible hallar rales y signos de obstrucción bronquial, como expiración prolongada y sibilancias, especialmente en las exacerbaciones infecciosas. Debe considerarse que en los periodos avanzados, con severo daño pulmonar, es frecuente la ausencia de ruidos agregados.

EXAMENES COMPLEMENTARIOS

Se debe realizar laboratorios bioquímicos y bacteriológicos, examen con imágenes y evaluación de la función para detectar el deterioro pulmonar, monitorear otros órganos por ejemplo: hígado, riñón, páncreas, endocrino.

Entre los estudios bioquímicos solicitados serían un hemograma, eritrosedimentación, proteína C reactiva, inmunoglobulina GyE, urea y creatina.

Niveles elevados de IGG₂ e IGG₃ se presenta en la enfermedad con un peor pronóstico. En cuanto los pacientes con hipogamaglobulinemia desarrollan un curso más leve de su enfermedad. La presencia de IGE elevada sugiere aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) o atopia.

Gases en sangre

La determinación de los gases en sangre, nos da información valiosa de la función respiratoria, evaluando la ventilación (PaCO₂), el estado ácido-base. La presencia de hipercapnia es un marcador de mal pronóstico.

Diagnóstico por imágenes

Rx de tórax: Ha sido el principal método auxiliar de evaluación de la enfermedad. El signo radiológico más temprano en los lactantes es la insuflación pulmonar.

También los niños pueden presentar atelectasias lobares y segmentarias, especialmente de lóbulos superiores. En ocasiones se asocian hiperinsuflación pulmonar y atelectasia, con el progreso de la enfermedad se observan dilataciones bronquiales irreversibles (bronquiectasias).

Tomografía computada de alta resolución (TAC): Método que informa con precisión las lesiones pulmonares. Los hallazgos frecuentes y útiles para el diagnóstico son: bronquiectasias, engrosamiento de la pared bronquial, impactación mucosa, opacidades, atelectasias, atrapamiento aéreo, entre otras manifestaciones.

Ecografía: nos da la presencia de derrame pleural y si se encuentra tabicado siendo de mucha ayuda para la toracocentesis y en colocación del tubo de drenaje, si es necesario.

Función pulmonar

Con la medición de la función pulmonar obtenemos la comprensión de la fisiopatología y la evaluación de una exacerbación, progresión de afectación respiratoria.

Evaluar la respuesta al tratamiento con broncodilatadores, mucolíticos, antibióticos, técnicas inhalatorias y kinesioterapia. Predecir el pronóstico especialmente cuando se evalúa la necesidad del trasplante.

Complicaciones

Las complicaciones respiratorias como ser: Atelectasia, Neumotórax, Hemoptisis, Aspergilosis Broncopulmonar alérgica e insuficiencia respiratoria son causas significativas de morbimortalidad.

Los indicadores del mal pronóstico clínico son:

- Respiratorias (hipocratismo digital, neumotórax y hemoptisis)
- Nutricionales (desnutrición proteica, calórica con hipoproteinemia, edema y anemia).
- Cardíacos por la afección pulmonar progresiva y la Hipoxemia, se llega al aumento de la presión pulmonar y posteriormente al cor pulmonale.
- También como complicación de la alteración del páncreas exocrino se presenta la diabetes.

ENFERMEDAD SINUSAL

Debido a la afectación de epitelio respiratorio en la F.Q no es sorprendente que la mucosa de las vías aéreas superiores y cavidades paranasales presenten alteraciones en la mayoría de los pacientes. Lo principal es la afectación sinusal y pólipos nasales.

Entre los factores que favorecen el desarrollo de la enfermedad sinusal se encuentran: alteración de moco, el transporte mucociliar anormal y la obstrucción mecánica del ostium, creándose un ámbito ideal para la proliferación de los organismos bacterianos característicos de la enfermedad (pseudomonasaeruginosa, staphilococusaureus y haemophilusspp.)

Manifestaciones clínicas

- Cefalea
- Obstrucción nasal, respirador bucal, ronquido.
- Dolor facial, edema, dolor a la compresión.
- Fiebre
- Halitosis
- Descarga nasal purulenta
- Goteo pos nasal, odinofagia, faringe en empedrado y cuando hay pólipos nasales se agregan a los anteriores.
- Cambios de voz.
- Epistaxis
- Ensanchamiento del puente nasal.
- Disminución del sentido del olfato.

Nishioka comparo pacientes con F.Q. y sin F.Q. con sinusitis y encontró tres diferencias significativas entre los dos grupos: Agenesia del seno frontal, desplazamiento medial de la pared nasal lateral y opacificación del seno maxiloetmoidal.

Manejo de la enfermedad sinosonasal

El tratamiento conservador es el primer escalón, se utiliza cortico esteroides nasales aerosolizados, descongestivos, antihistamínicos e irrigación salina. Actualmente se recomienda solución salina al 3%. Si el paciente esta sintomático, se comenzara el tratamiento con antibióticos con una duración de 3-6 semanas.

La elección del antibiótico se basa en la bacteriología, habitualmente encontrada en las secreciones respiratorias, como agente más frecuente la P. aeruginosa y por lo tanto la cobertura antibiótica debe dirigirse fundamentalmente hacia esta bacteria (tobramicina).

La cirugía es la base de la terapéutica, existiendo varias opciones como la polipectomia aislada (asomada a mayor recurrencia) o acompañada de etmoidectomia.

TRATAMIENTO DE LA F.Q

Para el tratamiento tenemos que tener presente

a- Objetivos generales

- Mantener y mejorar la calidad de vida
- Aumentar la sobrevida
- Promover la integración social y en salud mental.

b- Objetivos específicos

- Preservar la integridad anatómica y fisiológica del aparato respiratorio.

El tratamiento más eficaz es aquel que consigue equilibrar todas las necesidades físicas y psicológicas del individuo e induce adherencia al esquema terapéutico.

Optimización de la depuración de las secreciones de la vía aérea

a- Kinesioterapia:

La kinesioterapia es uno de los pilares del tratamiento.

Facilita la eliminación del moco, generalmente se indica dos veces por día.

b- Ejercicios físicos :

Los ejercicios físicos no remplazan la kinesioterapia, pero son un complemento importante.

c- Broncodilatadores

Los B2- adrenérgicos son los que se indican habitualmente antes de la kinesioterapia, para facilitar la depuración de las vías aéreas.

El salbutamol es el más indicado y estudiado en nuestro medio.

El salmeterol ha demostrado que mejora la función pulmonar.

El bromuro de ipratropio es un anti colinérgico, bronco dilatador, con mínimos efectos colaterales sistemáticos combinado con salbutamol es más eficaz que solo.

d- Anti inflamatorios

Debida a la presencia de la intensa inflamación de las vías aéreas, los anti inflamatorios desde mucho tiempo se consideran una opción terapéutica. Sin embargo persiste la controversia de usarlos o no.

El ibuprofeno es un agente anti inflamatorio no esteroide, que tiene acción sobre la inflamación neutrofilicacaracterística de la enfermedad. Inhibe la liberación de leucotrieno B4 desde el neutrófilo. El leucotrieno B4 es un potente pro- inflamatorio que facilita la adherencia, agregación, migración y desgranulación de los Neutrófilos con liberación de superóxido, con la consecuencia que esto produce.

e- Glucocorticoides

Existe mucha información al respecto, debe considerarse la indicación de glucocorticoides en pacientes con:

- Bronqueolitis grave: durante periodos prolongados.
- Episodios de obstrucción bronquial severa durante 3 o 4 días.
- Exacerbación en pacientes con afección grave, hasta 7 días evaluando efectos colaterales.
- Aspergilosis broncopulmonar alérgica.

f- Antibióticos

La infección pulmonar es la causa principal de morbimortalidad, cerca del 95% muere de insuficiencia respiratoria secundaria a la infección crónica.

La introducción de los antibióticos tuvo un gran impacto en el aumento de la sobrevida.

El tratamiento de las exacerbaciones pulmonares debe ser precoz y agresivo, para evitar la injuria tisular irreversible.

Se administra por vía oral cuando las bacterias son sensibles y la exacerbación es leve o moderada.

Si la exacerbación es severa, la bacteria es resistente a todos los antibióticos orales o estos han fracasado en el tratamiento, no mejorando la evolución de la enfermedad, en estos tres últimos casos es conveniente la administración del antibiótico por vía endovenosa.

La elección del antibiótico depende de criterios clínicos (estado actual, gravedad, historia previa de respuesta al fármaco, antecedentes de intolerancia) y de la sensibilidad in vitro de las bacterias recuperadas.

La duración debe ser por lo menos dos semanas pudiendo ser necesario su prolongación hasta que la clínica, los gases en sangre, la oximetría y la función pulmonar retornea al estado basal.

Para bacterias habituales se usan los siguientes antibióticos de acuerdo a la sensibilidad in vitro y tolerancia: la infección por *S.aerus* pueden ser tratadas con los siguientes antibióticos: cefalexina, eritromicina, claritromicina, dieloxacilina.

Hemophilus spp.

Pueden indicarse los siguientes antibióticos orales: ampicilina, amoxicilina, eritromicina y claritromicina.

Pseudomonasaeruginosa:

Al principio la bacteria es sensible a los antibióticos, tipo no mucoide. Pero en un tiempo variable, 3 meses o más, si la infección no es tratada, la población bacteriana puede crecer y aumentar la resistencia a los antibióticos, adquiriendo el morfotipomucoide, caracterizado por la formación de un gel viscoso (alginato). Este

biofilmprotege a las micro colonias e inhibe la acción de los neutrofilos , es una barrera contra la fagocitosis y dificulta la penetración de los antibióticos.

El tratamiento de las exacerbaciones leves y moderadas se indicara ciprofloxacina oral durante 2 a 3 semanas, en las severas y a veces en las moderada en caso de resistencia a la ciprofloxacina es conveniente la administración de antibióticos por vía intravenosa durante 2 o 3 semanas.

Se aplican 2 antibióticos con actividad sinérgica ya que disminuirían la probabilidad de resistencia bacteriana adecuada a la mono terapia. La combinación más frecuente en general es ceftazidina/amikacina otra combinación que también es adecuada es impenen o mesopenen/ amikacina. Si se cuenta con tobramicina es el aminoglucocido de elección.

El diagnostico y tratamiento precoz del primer aislamiento de P.aeruginosa ofrece una oportunidad única para evitar o postergar la infección crónica, con disminución de la morbimortalidad y el elevado costo consiguiente.

El objetico del tratamiento es la erradicación, siendo posible cuando aun no se expresa el fenotipo mucoide y la densidad bacteriana es baja.

Es conveniente ante el primer aislamiento indicar ciprofloxacina oral durante 2-3 semanas y colistinaaerosolizada 100mg 2 veces por día durante 3 meses. Si 3 cultivos de secreciones sin aislamiento en un tiempo de 6 meses, estaría indicando que la bacteria ha sido erradicada. En muchos centros se indica colistina durante 3 a 12 meses luego del primer aislamiento, aun con cultivos negativos.

Es buena práctica el tratamiento supresivo para la infección crónica administrando antibióticos endovenosos durante 15 días cada 3 o 4 meses y un antibiótico aerosolizado permanente.

Para favorecer la eficacia de los recursos terapéuticos se recomienda la siguiente secuencia:

1. Broncodilatador
2. DNasa
3. Quinesioterapia
4. Antibiótico
5. Corticoide inalado.

Como terapia preventiva, se recomienda indicar todas las inmunizaciones de acuerdo al calendario de vacunación vigente y no interrumpirse por las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Si se está recibiendo corticoides sistémicos diarios, están contraindicadas las vacunas con virus vivos, no siendo contraindicación cuando se utilizan corticoides tópicos.

La exposición a contaminantes ambientales y el tabaquismo materno aumenta la severidad y constituye un factor de mal pronóstico. Como novedades recientes en cuanto a la terapéutica nueva se están desarrollando en F.Q terapia genética y farmacológica para el restablecimiento de la corriente de cloruros en la F.Q.

EVALUACION DEL ESTADO NUTRICIONAL

Es muy importante esta evaluación y debe ser rutinaria en los pacientes con F.Q.

La antropometría, peso (P), talla (T), relación peso/talla (P/T: porcentaje de peso ideal para la talla) e índice de masa corporal (IMC = peso/talla 2).

La talla de los padres es útil e importante permitiendo que si un niño está en percentiles bajos, se trata de una influencia genética, o bien representa algún grado de desnutrición crónica.

También debe ser parte integral de la evaluación del crecimiento y el desarrollo el estudio del desarrollo puberal (mamarario genital y edad de menarca).

La mala absorción es otro de los factores que intervienen en forma negativa en la F.Q, no se puede lograr la corrección de la mala absorción en forma total a pesar de la administración de enzimas pancreáticas.

OTRAS MANIFESTACIONES DE LA F.Q

- Afectación ósea

Se estima que la osteopenia aparece hasta un 85% y la osteoporosis entre 13 y 57% de los pacientes adultos. En los controles sistemáticos se recomienda estudio anual de DMO (densidad mineral ósea).

- Repercusión sobre maduración sexual y aparato reproductor.

En etapas posteriores pueden observarse alteraciones que varían desde oligomenorrea o amenorrea hasta hemorragia uterina disfuncional.

En varones han sido descritos casos de esterilidad.

Trasplante pulmonar.

Si a pesar de todos los tratamientos la enfermedad progresa a una insuficiencia respiratoria irreversible, el trasplante bipulmonar es la única alternativa.

La mayoría de las unidades consideran que un FEV₁ inferior al 30%, deterioro rápido de la función pulmonar, hipoxemia (pO₂ < 55mmhg), y o hipercapnia (pCO₂> 50mmhg), mal nutrición refractaria o cor pulmonale, son buenos indicadores para recomendar el trasplante.

En España las cifras de supervivencias en el trasplante pediátrico están entre 62 y el 70% a los 5 años y el 62% a los 8 años

Terapia genética.

Esta terapia se basa en la transferencia del gen normal a las células de las vías aéreas la misma se debe realizar por medio de vectores como virus modificados. En la actualidad existen varios ensayos clínicos.

Una de las terapias más prometedoras e importantes es la de restablecer la proteína funcionante de acuerdo a la clase de mutación presente, en la mutación F508 la proteína es funcionante pero queda retenida en retículo endoplasmático y no llega a la membrana. Hay publicaciones de ensayos clínicos con moléculas VERTEX 770 y 809, que permite a la proteína llegar a la membrana y ser funcionante y restablecer el transporte del cloro con resultados prometedores.

Avances terapéuticos.

Los pro-bióticos han sido preconizados como inmunomoduladores, anti inflamatorios y reguladores de la micro biótica.

Siendo conveniente la optimización de la función intestinal de pacientes con F.Q mediante la administración de pro-bióticos. Este tratamiento mejora la función intestinal desde el punto de vista clínico y bioquímico y como avances terapéuticos se está realizando la optimización de la actividad de las enzimas pancreáticas con comprimidos entéricos de bicarbonato sódico y terapia con ácidos grasos, incluyendo en la dieta más DHA (docosahexanoico).

CONCLUSION

La F.Q continua siendo un gran desafío de diagnóstico y terapéutica.

Son tareas pendientes, el diagnóstico y la intervención precoz de la F.Q.

Los pacientes y familiares encuentran un manejo multidisciplinario, sistemático y protocolizado.

La investigación de nuevas terapias dirigidas a corregir el trastorno fisiopatológico básico o medular las distintas mutaciones del CFTR, abriendo una luz de esperanza de conseguir una supervivencia cada vez mayor y sobre todo de asegurar una calidad de vida comparable a lo normal en los pacientes.

BIBLIOGRAFIA

- SEGAL EDGARDO, FERNANDEZ ADRIANA Y RENTERIA FERNANDO- FIBROSIS QUISTICA, EDICIONES JOVENAL 2004- BS AS.
- MACRI CARLOS N, TEPER ALEJANDRO M Y COLABORADORES – ENFERMEDADES RESPIRATORIAS PEDIATRICAS, MC GRAW HILL INTERAMERICANA, EDITORES 2003- MEXICO
- MARCO ANTONIO REYES, MD., GUSTAVO DUQUE M.D., Y FRANCISCO LEAL QUEVEDO, MD.NEUMOLOGIA PEDIATRICA. EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA 2006-BOGOTA.DC COLOMBIA
- M.I. HIDALGO VICARIO, A.M. REDONDO ROMERO Y G. CASTELLANO BARCA. MEDICINA DE LA ADOLESCENCIA. EDICIONES OCEANO/ ERGON 2012-ESPAÑA.
- CASADO VICENTE, VERONICA Y COLABORADORES MEDICINA DE FAMILIA Y COMUNOITARIA, EDITORIAL PANAMERICANA 2da EDICION 2012- ESPAÑA.
- CROCETTI MICHAEL Y BARONE MICHAEL A. OSKI COMPENDIO DE PEDIATRIA. MC GRAM HILL INTERAMERICANA EDITORES 2004- MEXICO.
- WWW.NEUMOMADRID.ORG.ES
- WWW.REVISTA PEDIATRICA.CI/VOL 6 NUMERO 1/PDF/2.