

Fibrosis quística: diagnóstico, clínica y tratamiento farmacológico

Dr. Carlos Rodrigo. *Hospital Germans Trias y Pujol. Badalona*

DIAGNÓSTICO

1. Clínica

- a) Presentación neonatal: los recién nacidos pueden presentar un íleo meconial en los primeros días de vida. Las principales manifestaciones son distensión abdominal y vómitos, en un niño que ha hecho la primera emisión de meconio pasadas las 48 horas vida.
- b) Presentación en el periodo de lactante o niño pequeño: se debe sospechar un posible diagnóstico de fibrosis quística en un niño pequeño que presenta retraso ponderoestatural, especialmente si va asociado a infecciones respiratorias de repetición o a diarrea por malabsorción. Muchos lactantes y niños pequeños afectados de fibrosis quística tienen tos y sibilancias con infecciones víricas recurrentes.
- c) Presentación en un niño de edad escolar o un adolescente: no es habitual hacer un nuevo diagnóstico de FQ en un niño mayor o un adulto, aunque hay que tenerlo en cuenta ante cuadros bronquiales de repetición o un síndrome de malabsorción, más aún si aparecen ambos cuadros o si el paciente también tiene hipocratismo digital, enfermedad hepática o infecciones respiratorias causadas por bacterias que se sabe están relacionadas con FQ (*Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*). Los síntomas pueden consistir en tos persistente, de predominio por las mañanas y con expectoración (a menudo de color verde), dificultad respiratoria con el esfuerzo, o emisión de heces malolientes y grasosas. Excepcionalmente, se puede presentar en los adultos jóvenes como pancreatitis o como infertilidad, en personas sin o con muy escasos antecedentes de manifestaciones de vías respiratorias o gastrointestinales, y con un examen físico por lo demás normal.

2. Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de FQ se hace generalmente mediante un test del sudor. Si se confirma el resultado positivo, se hará estudio genético de la mutación de FQ y se completará el estudio para comprobar la situación respiratoria (radiografía de tórax, cultivo de esputo o de hipofarínge tras estímulo tusígeno) y la digestiva (pruebas de función hepática, estudio de grasa y elastasa en heces) y nutricional (vitaminas liposolubles A, D y E), junto con un hemograma y un estudio de coagulación sanguínea).

El test del sudor

Se induce la producción local de sudor por iontoforesis de una solución débil de pilocarpina sobre la superficie flexora del brazo (o, de forma ocasional, en la espalda en los lactantes pequeños).

- Interpretación de los resultados:

Se necesita una cantidad mínima de sudor > 50 mg de peso para el análisis correcto.

- si la concentración de sodio o/y cloro es < 45 mmol/L: normal

- si la concentración de sodio o/y cloro está entre 45 y 60 mmol/L: resultado dudoso

- si la concentración de sodio o/y cloro es > 60 mmol/L: anormal

Se debe repetir el test del sudor si no se consigue suficiente sudor para hacer la prueba, la interpretación de los resultados es equívoca por estar entre 45 y 60 mmol/L o el resultado de la primera prueba es anormal (para confirmar el resultado).

Medición de la diferencia de potencial nasal

El transporte activo de iones cargados eléctricamente a través de los epitelios respiratorio da lugar a una diferencia de potencial. En condiciones normales este potencial es negativo, ya que principal transporte de iones de la vía aérea es la absorción de Na^+ . En la FQ hay hiperabsorción de Na^+ e impermeabilidad de Cl^- , lo que conduce a una diferencia de potencial negativa más alta que en el epitelio respiratorio normal.

Estudio genético

La FQ es una enfermedad genética con herencia autosómica recesiva. Cuando la prueba del sudor resulta positiva o existen dudas razonables, conviene estudiar las mutaciones presentes

Una vez se ha diagnosticado una FQ a un niño, se debe dar consejo y asesoramiento sobre las implicaciones genéticas para el resto de la familia.

Los hermanos de un niño afectado (y los mismos padres) tienen un 25% de posibilidades de padecer una FQ, por lo que se les debe hacer un test del sudor. Se han encontrado casos de FQ asintomática o paucisintomática en padres y hermanos mayores aparentemente sanos.

Por otra parte, los hermanos no afectados tienen una probabilidad $2/3$ de ser portadores de la enfermedad. En principio no se recomienda hacer estudio sistemático del estado de portador en la infancia, ya que infringe el derecho del niño a elegir en la edad adulta. Es importante que los hermanos conozcan la situación al llegar a la adolescencia para que puedan decidir si desean hacerse estudios genéticos cuando sean mayores de edad. Una excepción a esto ocurre cuando el test del sudor da resultados equívocos y el estudio genético pudiera ayudar a confirmar o excluir el diagnóstico.

Cribado neonatal

En varias Comunidades Autónomas españolas (como Cataluña) y diversos países, se lleva a cabo desde hace unos años un programa sistemático de cribado neonatal de la FQ, aprovechando las muestras de sangre de talón obtenidas entre el tercer y quinto día de edad. Se determina la tripsina inmunorreactiva, cuyos valores están elevados en los primeros días de vida en la mayoría de niños afectados de FQ.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

A) Respiratorio

DNasa recombinante. Digiere el DNA liberado por los neutrófilos en la luz de vía aérea, lo cual disminuye la viscosidad del esputo y ayuda a la eliminación del moco. En los ensayos clínicos ha logrado un incremento medio en el FEV₁ de aproximadamente el 5%. Las indicaciones para su uso pueden ser:

- cualquier descenso persistente de la función pulmonar (a pesar de la terapia habitual y de haber excluido las causas más frecuentes)
- presencia de síntomas respiratorios (a pesar de la terapia habitual, incluyendo a aquellos que no pueden realizar las pruebas de función pulmonar)
- atelectasia lobar (considerar la instilación local mediante fibrobroncoscopia)
- tratamiento a corto plazo durante una exacerbación en pacientes con intensa producción de moco.

El empleo prolongado de DNasa recombinante requiere una prueba de eficacia de al menos 3 meses de duración; se mantendrá el tratamiento si hay una mejoría en el VEF₁ \geq 5% o mejoran los síntomas.

Azitromicina a largo plazo

Además de su efecto antibiótico, la azitromicina parece tener propiedades antiinflamatorias. En ensayos clínicos en niños y adultos (incluyendo pacientes con y sin infección crónica por *P. aeruginosa*), la azitromicina administrada durante más de 6 meses ha demostrado tener un efecto promedio de aumento de aproximadamente el 5% en el VEF₁. La principal indicación actual es un descenso persistente de la función pulmonar (a pesar de la terapia habitual y de haber excluido las causas frecuentes de empeoramiento)

Corticosteroides inhalados y broncodilatadores

El uso de los corticosteroides inhalados como un agente anti-inflamatorio en la FQ no se ha demostrado eficaz. Sin embargo, algunos niños con FQ tienen un fenotipo asmático que justifica su empleo. Los corticosteroides inhalados se deben dar cuando hay episodios recurrentes de sibilancias, sibilancias o tos inducidas por el ejercicio, o tos nocturna persistente, después de haber descartado una exacerbación pulmonar.

En estos niños con fenotipo asmático asociado se utilizan los broncodilatadores de acción prolongada en combinación con corticoides, y los de acción rápida en las crisis asmáticas.

Tratamiento antiinflamatorio

Se han utilizado corticoides orales, dosis alta de ibuprofeno, e incluso inmunoglobulina intravenosa y metotrexato. En ningún caso se ha demostrado que sus beneficios superen a sus efectos adversos y riesgos.

B) DIGESTIVO

Tratamiento de sustitución de enzimas pancreáticos (lipasa, amilasa y proteasa)

Alrededor del 85% de los pacientes con FQ requieren administración sustitutiva de enzimas pancreáticos, en forma de microesferas con cubierta entérica, desde el momento del diagnóstico. A los lactantes se les da de entrada 1.500-2.000 unidades de lipasa diarias en forma de granulado, aumentando si se necesita de acuerdo a la respuesta y la tolerancia. A los niños más mayores se les da en forma de cápsulas con 10,000 unidades de lipasa.

C) ANTIBIÓTICOS EN LAS EXACERBACIONES RESPIRATORIAS

Se debe tener un alto índice de sospecha diagnóstica para considerar que un niño tiene una exacerbación. Se obtendrá una muestra de esputo o con un escobillón tras inducir la tos para realizar cultivo, y seguidamente se iniciará tratamiento antibiótico por vía oral: de entrada la amoxicilina-ácido clavulánico suele ser el preferible (eficaz tanto para el *S. aureus* como el *H. influenza*). Una vez conocido el agente causal y su sensibilidad antibiótica se cambiará a cefadroxilo, azitromicina o amoxicilina con o sin ácido clavulánico según convenga.

En los pacientes que tienen una infección crónica por *P. aeruginosa*, el antibiótico a utilizar es ciprofloxacino. Cuando puedan estar implicados cualquiera de estos microorganismos, se empezará tratamiento combinado con ciprofloxacino y amoxicilina-ácido clavulánico (u otra pauta con cobertura similar). Si el niño no mejora suficientemente rápido o el estado general está bastante afectado de entrada, hay que considerar el cambio a tratamiento endovenoso.

Las dosis de antibióticos han de ser significativamente más altas que las habituales en pacientes sin FQ.

NOTAS