

Fibrosis Quística e Infecciones Recurrentes en la Infancia

Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho

Los síntomas respiratorios recurrentes en la infancia son fenómenos bastante frecuentes y en la mayoría de los casos, no relacionados a patologías más preocupantes en niños. Entre las causas más frecuentes, podemos citar la alergia, la hiperplasia adenoidea, infección aguda o crónica, inmunodeficiencias, problemas anatómicos y enfermedad de reflujo gastroesofágico. Entre los diagnósticos menos frecuentes, pero con enorme impacto en la terapéutica adecuada y pronóstico de los pacientes, está la fibrosis quística (FQ).

La FQ es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva. Se trata de una enfermedad multisistémica, progresiva y letal, con manifestaciones clínicas altamente heterogéneas. Por este motivo, el diagnóstico ocurre tardíamente, durante la vida adulta, en 10 a 15 % de los casos. Cerca de 5 % de los individuos caucásicos son portadores del gen de la FQ, y se estima que 1:2000 a 1:4000 de los nacidos vivos estarán afectados por la enfermedad (en la población caucásica). El gen de la FQ fue identificado y está localizado en el cromosoma 7, codificando una proteína denominada CFTR cuya función es el transporte activo de cloro a través de las membranas. Existen más de 900 mutaciones descritas en el gen de la FQ, siendo la más frecuente la pérdida de residuo de fenilalanina en la posición 508 de la proteína (delección Phe508 o F508). Las mutaciones en el gen de la FQ pueden ocasionar grados variables de alteración en la expresión y la función de la proteína CFTR, y además existe una sensibilidad variable de los diversos tejidos a la función de la CFTR, esto es, algunos órganos solo presentan alteraciones cuando la función de la proteína CFTR está drásticamente reducida o ausente (por ejemplo, el páncreas), mientras que otros órganos exhiben alteraciones aun cuando existe una función residual de la proteína CFTR (ejemplo: ductos deferentes).

La disfunción de la proteína CFTR resulta, por lo tanto, en grados variables de alteración en el transporte iónico a través de la membrana apical de las células epiteliales, con presentación clínica bastante variable. Los fenómenos básicos observados en los individuos con FQ son:

1. aumento de la viscosidad de las secreciones de las glándulas mucosas con obstrucción de ductos y canalículos, pérdidas funcionales, lesiones inflamatorias y fibróticas progresivas, en los órganos de secreción exócrina;

2. gran susceptibilidad a las infecciones respiratorias agudas y crónicas por determinados patógenos, particularmente *S. aureus*, *P. aeruginosa*, complejo *Burkholderia cepacia* y *Stenotrophomonas maltophilia*;
3. concentraciones anormales de electrolitos en las secreciones de las glándulas sudoríparas, con elevación de cloro y sodio en el sudor.

¿Cómo es que las alteraciones genéticas de la FQ llevan a infecciones respiratorias?

Se sabe que los individuos portadores de fibrosis quística no presentan ningún tipo de déficit inmunológico detectable, y exceptuándose las infecciones respiratorias, no tienen mayor susceptibilidad a infecciones de otros sitios cuando comparados a individuos de la misma edad. En las últimas décadas, los mecanismos que correlacionan el defecto genético básico a la susceptibilidad a infecciones por bacterias específicas han sido exhaustivamente estudiados, especialmente en lo que se refiere a la infección por *P. aeruginosa*. Entre los mecanismos propuestos, se destacan:

1. mayor adherencia de la *P. aeruginosa* a las células del epitelio respiratorio (acidificación deficiente de las vesículas intracitoplasmáticas que resulta en la formación de la Asialo GM1, una glucoproteína de superficie que puede actuar como receptor para la unión de la *P. aeruginosa* al epitelio);
2. alteraciones en la internalización de *P. aeruginosa* por el epitelio respiratorio portador de genes CFTR mutantes, uno de los mecanismos importantes en la defensa del huésped;
3. alteraciones de las características del líquido que recubre el epitelio de las vías aéreas. El uso de modelos experimentales sofisticados ha demostrado que la concentración de NaCl en el líquido que recubre el epitelio está aumentada y que este aspecto tiene una influencia directa en las propiedades antimicrobianas de este líquido, ejercida por sustancias conocidas como beta defensinas humanas;
4. alteraciones del transporte mucociliar y reducción de volumen y de la concentración de oxígeno del líquido que recubre el epitelio respiratorio, contribuyendo para la persistencia bacteriana y estimulando el fenotipo mucóide de la *Pseudomonas aeruginosa*.

Diagnóstico de la FQ

El diagnóstico se obtiene a través de la dosificación del cloro en el sudor, considerándose normales los valores por debajo de 40 mEq/L; limítrofes entre 40 e 60 mEq/L y alterados cuando > 60 mEq/L. Dos exámenes de sudor alterados o la identificación de mutaciones en el examen genético son necesarios para hacer el diagnóstico. Otra manera de confirmar el diagnóstico es la medida de la diferencia de potencial nasal transepitelial, importante para los casos atípicos de FQ.

Manifestaciones clínicas de la FQ

Casi todos los pacientes tienen alteraciones de grados variables en el sistema respiratorio, incluyendo síntomas de obstrucción bronquial, neumonías recurrentes, bronquiectasias y atelectasias. La infección precoz de las vías aéreas por patógenos

específicos como el *Staphylococcus aureus* y la *Pseudomona aeruginosa* son muy frecuentes. La prevalencia de rinosinusitis entre los niños con FQ es alta, y se estima que 100% de ellos tienen alteraciones radiológicas en los senos paranasales. Los pólipos nasosinusales se encuentran frecuentemente (32 a 50% de los pacientes con FQ), de tal modo que frente a un niño con pólipos se debe considerar inicialmente el diagnóstico de FQ.

Las manifestaciones gastrointestinales en la FQ están relacionadas a la lesión pancreática, con esteatorrea, desnutrición, deficiencias vitamínicas, obstrucción intestinal, entre otros. Los pacientes con FQ pueden presentar también diabetes mellitus, enfermedad hepática de intensidad variable, infertilidad y artropatías.

Tratamiento de la FQ

El tratamiento debe ser individualizado, vigoroso y continuo, englobando todos los aspectos de la patología, de preferencia en un Centro especializado en el tratamiento de la FQ. La terapéutica eficaz y continua, establecida precozmente, retarda la progresión de las lesiones pulmonares, particularmente en los lactantes que son los más susceptibles, mejorando el pronóstico y la sobrevida.

Los objetivos básicos del tratamiento son:

- medidas de alivio de la obstrucción bronquial;
- detección precoz y control de la infección pulmonar;
- corrección de la insuficiencia pancreática exócrina;
- corrección de la deficiencia nutricional, de vitaminas y microelementos;
- vigilancia de las complicaciones;
- orientación familiar en cuanto a los aspectos genéticos;
- apoyo psicológico a los pacientes y familiares;
- apoyo socioeconómico;
- información de los avances recientes y perspectivas.

Lecturas recomendadas

1. Rosenstein BJ & Cutting GR for the Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. J Pediatr 1998; 132: 589-595.
2. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis - State of the Art. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 918-51.
3. Döring G, Conway SP, Heijerman HGM, Hodson ME, Hoiby N, Smyth A, Touw DJ for the Consensus Committee. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. Eur Respir J 2000; 16:749-767.
4. Rosenfeld M, Ramsey BW, Gibson RL. *Pseudomonas* acquisition in young patients with cystic fibrosis: pathophysiology, diagnosis and management. Curr Opin Pulm Med 2003; 9: 492-7.