

Fibrosis Quística

Dr. Oscar Fielbaum Colodro

Departamento Pediatría, Clínica Las Condes

La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad hereditaria letal más frecuente en la población de origen caucásico. Es causa de gran daño en morbilidad física y psicológica al paciente y su familia, y un serio desafío para los sistemas de salud.

Etiopatogenia

La causa de la FQ es el defecto en la producción y/o función de una proteína de la membrana celular, denominada CFTR (del inglés cystic fibrosis transmembrane regulator), que regula el paso del ión cloro, por lo que también se le conoce como el canal del cloro. El defecto se hereda de manera autosómica recesiva, por lo que se requiere que ambos padres sean portadores del gen defectuoso y la probabilidad de tener un hijo con FQ es del 25% en cada embarazo.

El CFTR es codificado en un gen ubicado en el brazo largo del cromosoma 7, y está formado por 250.000 pares de bases. Desde 1989, cuando fue descubierto, hasta la actualidad, se han descrito 994 mutaciones diferentes capaces de inducir distintos fenotipos de FQ. La más frecuente entre individuos blancos del hemisferio norte es la mutación $\Delta F508$, presente en el 60 a 70% de los casos, y que produce la pérdida de fenilalanina en la posición 508 de la proteína. En Europa su frecuencia varía desde el 22% en judíos Ashkenazíes hasta el 90% en Dinamarca. En Chile se han hecho pocos estudios, pero se sabe que la $\Delta F508$ no supera el 30% de los casos y hay una gran variabilidad, siendo la mayor parte de las mutaciones aún desconocidas en nuestro medio.

El CFTR se encuentra en la mayoría de los epitelios, lo que explica que la FQ sea una enfermedad multisistémica, con compromiso variable de vías aéreas y parénquima pulmonar, conductos pancreáticos, intestino, canalículos excretores de las glándulas sudoríparas, conductos biliares y conductos deferentes.

Las distintas mutaciones originan fallas en distintos niveles de la producción del CFTR y se clasifican en 6 clases:

- * Clase 1: defecto de síntesis (G542X).
- * Clase 2: defecto de maduración al pasar al retículo endoplásmico ($\Delta F508$, N1303K).
- * Clases 3: bloqueo de activación (G551D, G551S).
- * Clase 4: defecto de la conducción (R117H, R334W).

* Clases 5: empalme incorrecto (3849+10Kb C → T).

* Clase 6: defecto de regulación(G551 D).

Efecto de la falla del CFTR en la vía aérea

Del correcto funcionamiento del canal del cloro depende el equilibrio de iones y agua entre el lumen de la vía aérea y el intersticio. La hidratación del moco luminal depende del equilibrio entre las fuerzas que desplazan sodio (y por ende agua) desde el lumen hacia el intersticio (bomba Na/K en la membrana basal) y el cloro que entra a la célula por transporte activo desde el intersticio junto con Na y K y que "escapa" hacia el lumen a través del canal del cloro que se abre por mediación del cAMP en la superficie luminal de la célula. Este escape del cloro arrastra sodio por diferencia de carga eléctrica, el que mantiene la hidratación del lumen (Figura 1).

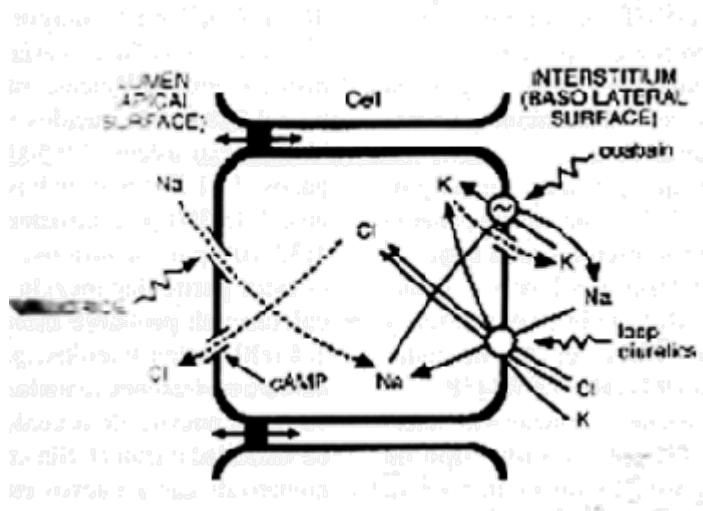


Figura 1.

Canal del cloro y balance iónico en la célula respiratoria

La falla de la apertura del canal del cloro tiene como consecuencia la producción de mucus deshidratado, extremadamente viscoso y espeso, que se adhiere a los bronquiolos y bronquios, obstruyéndolos paulatina y progresivamente.

Esta secreción es especialmente susceptible a la colonización con bacterias, principalmente *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. La infección bacteriana endobronquial se hace crónica, especialmente por *S aureus* y *P aeruginosa*, generando una respuesta inflamatoria persistente y muy intensa, con llegada de gran cantidad de neutrófilos, los que contribuyen al daño de bronquios y parénquima liberando sus enzimas proteolíticas (elastasa) y factores oxidantes. La acumulación de ADN de los neutrófilos y las bacterias en el lumen le dan la gran viscosidad a las secreciones, las que se transforman en un verdadero "pegamento". Con el paso del tiempo, el daño pulmonar se manifiesta en la formación de grandes impactos mucosos, bronquiectasias y fibrosis (Figura 2).

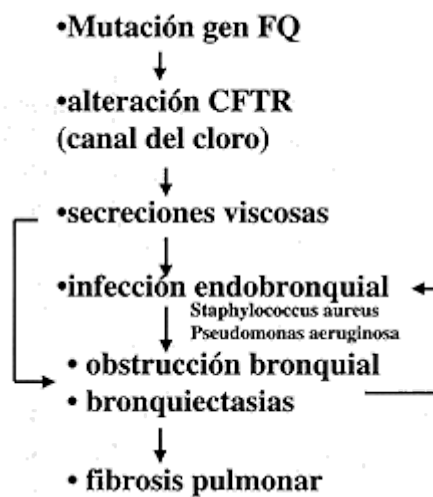


Figura 2.
Patogenia del daño pulmonar en FQ

Si bien otros parénquimas también están comprometidos, la letalidad de la FQ depende fundamentalmente del daño pulmonar.

Efecto de la falla del CFTR en otros órganos

La obstrucción de los conductos pancreáticos por la producción de líquido pancreático espeso impide la llegada de las enzimas necesarias para la digestión y la absorción consecuente de los nutrientes (lipasa, amilasa, tripsina) y por lo tanto produce síndrome de malabsorción. Este está presente en el 85% de los casos de FQ en la literatura, y en el 70% de los pacientes de nuestra casuística. La afectación del páncreas endocrino es menos frecuente, siendo la Diabetes Mellitus una complicación en alrededor del 1% de los casos de FQ que llegan a la edad adolescente y adulta.

La producción de meconio adherente y espeso es la causa del cuadro de íleo meconial, presente en el 10% de los recién nacidos con FQ. El niño mayor puede sufrir una obstrucción intestinal similar al íleo meconial por espesamiento del contenido intestinal.

La obstrucción de los canalículos biliares puede llevar a la producción de cirrosis biliar.

Los vasos deferentes son muy sensibles a la falla del CFTR. Por ello la casi totalidad de los varones son infértiles por ausencia congénita de los vasos deferentes. En la mujer la infertilidad se produce por espesamiento del moco cervical, aunque en menor grado, por lo que puede verse embarazos en las enfermas de FQ que alcanzan la edad fértil.

En las glándulas sudoríparas el defecto del canal del cloro impide la reabsorción de cloro y sodio por el túbulo excretor, eliminando en consecuencia un sudor con altas concentraciones de cloro y sodio, alteración que constituye la base del diagnóstico de FQ a través de la cuantificación de los electrolitos en el sudor (Figura 3).

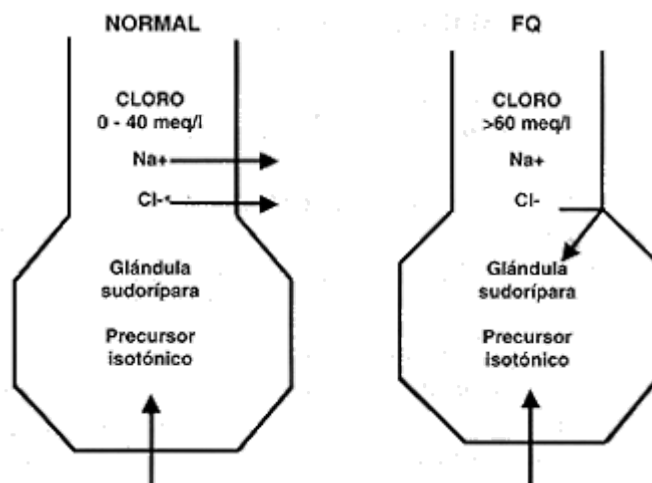


Figura 3.
Patogenia del sudor salado en FQ

Relación fenotipo - genotipo

Existe una estrecha correlación entre el tipo de mutación y el grado de falla del CFTR y por lo tanto de las manifestaciones clínicas.

Las mutaciones de clases 1, 2 y 3 generan niveles marcadamente bajos de CFTR, como ocurre en las $\Delta F508$, G542X y G551D, las que presentan severo y precoz compromiso respiratorio, acompañado de insuficiencia pancreática con malnutrición y sobrevida más corta.

Mutaciones que permiten alguna producción de CFTR funcional generan fenotipos más discretos, con compromiso respiratorio más leve y más tardío, con suficiencia pancreática y mayor sobrevida; es el caso de mutaciones como R117H-5T y R347P.

Algunas mutaciones generan sólo infertilidad en varones, sin otro tipo de manifestación, como ocurre en la R117H-7T, que se descubre en el estudio de infertilidad y azoospermia.

La presencia de 2 mutaciones severas (aunque los 2 alelos tengan mutaciones diferentes) generan fenotipos severos. La presencia de un alelo con una mutación discreta (aunque el otro alelo sea severo) genera fenotipos más leves.

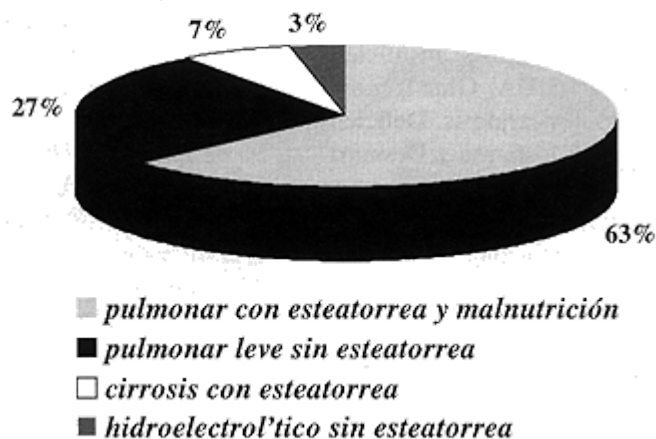
Epidemiología

La frecuencia real de la FQ en Chile aún se desconoce, debido a la falta de diagnóstico en la mayoría de los casos. La frecuencia varía entre los distintos grupos étnicos, estimándose en 1:3.300 recién nacidos vivos para blancos caucásicos, 1:9.500 para hispanos, 1:11.200 para indios americanos, 1:15.300 para afroamericanos y 1:32.100 para asiáticos. Debido a nuestra particular mezcla racial, se calcula una probable incidencia de 1:4.000 recién nacidos, por lo que debiéramos esperar anualmente 60 a 70 casos nuevos, de acuerdo a la tasa de natalidad nacional. Sin embargo, el número de casos nuevos en Chile no sobrepasa los 20 por año, lo que hace del subdiagnóstico uno de los principales problemas a resolver en nuestro medio.

Formas clínicas de presentación

La experiencia del Hospital Luis Calvo Mackenna en el manejo de niños con FQ muestra las siguientes formas clínicas (Figura 4):

Fenotipo 30 pacientes FQ en control
Unidad Broncopulmonar HLCM,
Mayo/2001



- 1) *Fenotipo severo*: corresponde al 63% de los casos y en ellos las manifestaciones respiratorias son severas y precoces y se asocian a esteatorrea y malnutrición durante el primer año de vida. Es frecuente que se presente como bronconeumonía a repetición, o como síndrome bronquial obstructivo recurrente, pero si la evaluación clínica fuera acuciosa podría detectar polipnea y tos ya desde las primeras semanas de vida. En esta forma de presentación la infección endobronquial con *S aureus* y *P aeruginosa* es precoz, ya desde los primeros meses, y si el diagnóstico se retarda, con frecuencia la colonización se hace crónica. Las Rx de tórax muestran hiperinsuflación pulmonar difusa y engrosamiento intersticial progresivo ya desde los primeros meses. El hallazgo de atelectasias persistentes y en especial la inusual presentación de atelectasia del lóbulo superior izquierdo deben obligar a realizar el test del sudor.

Una forma frecuente de evolución del compromiso respiratorio en lactantes con fenotipo severo (60% de los casos) es la llamada "bronquiolitis crónica", que consiste en una obstrucción bronquial persistente y refractaria a tratamiento, acompañada de insuficiencia respiratoria, pero que se resuelve después de los primeros 6 a 8 meses de vida, y cuya patogenia no se ha aclarado aún. La experiencia nuestra y la de la literatura muestran que su presencia no otorga un peor pronóstico al paciente.

La malabsorción se manifiesta precozmente, y en no pocos casos los primeros síntomas (que también deben obligar a realizar un test del sudor) es el edema por hipoalbuminemia en lactantes menores de 3 meses.

El íleo meconial es la forma más precoz de presentación del fenotipo severo y debe ser indicación mandatoria del test del sudor. Se presenta en el 10% de los niños con fenotipo severo de nuestra casuística.

- 2) *Fenotipo leve*: corresponde al 27% de nuestros pacientes, en los que no hay insuficiencia pancreática, y el compromiso pulmonar es menos intenso y por lo tanto son de diagnóstico más tardío y sobrevida más prolongada. La infección endobronquial aparece más tardíamente, y tiende a ser intermitente y no crónica como en el fenotipo severo. Lamentablemente el retardo en el diagnóstico en estos casos hace que la falta de manejo respiratorio inicial

terminen en daño pulmonar irreversible antes de la edad adulta.

- 3) *Fenotipos especiales*: probablemente por mutaciones poco frecuentes, tenemos 2 hermanos con cirrosis biliar y esteatorrea con mínimo compromiso respiratorio, y un paciente cuya única manifestación ha sido la pérdida exagerada de sal por la piel, lo que le ha producido innumerables episodios de deshidratación con hiponatremia, hipokalemia y alcalosis metabólica hipoclorémica.

Diagnóstico de la FQ

Se confirma mediante la cuantificación de los electrolitos del sudor, obteniendo la muestra mediante iontoforosis con pilocarpina en la superficie flexora del antebrazo y recolectando el sudor con gaza o papel filtro (técnica de Gibson y Cooke) o a través de microtúbulos (Macroduct).

Valores de cloro superiores a 60 meq/L en 2 muestras sellan el diagnóstico de FQ, valores que se encuentran en el 98% de los casos. Cifras entre 40 y 60 meq/L obligan a repetir el examen hasta aclarar si éstas son diagnósticas o normales.

Otras técnicas no cuantitativas como la conductividad o la osmolalidad del sudor sirven como *screening* pero deben ser confirmadas con el test del sudor, *gold standard* del diagnóstico de FQ.

En los pocos casos de sospecha de FQ con valores de electrolitos del sudor normales o limítrofes (2%), pueden ser de ayuda la búsqueda de la mutación genética o el análisis de la diferencia de potencial de la mucosa nasal, siempre y cuando sean analizados por médicos con experiencia en manejo de FQ.

El test del sudor debe ser realizado en todas las situaciones clínicas que aparecen en la Figura 5.

Sospecha de Fibrosis Quística

- * Síntomas respiratorios recurrentes (BRN, SBO, tos)
- * Diarrea crónica, S. de mala absorción
- * Retardo desarrollo pondoestatural
- * Deshidratación hiponatémica, hipoclorémica
- * Edema e hipoproteinemia
- * Sabor salado de la piel
- * Ileo meconial
- * Hepatomegalia
- * Prolapso rectal
- * Pólipos nasales
- * Ictericia prolongada

* Hermano con FQ

Figura 5

La piel del recién nacido no permite una muestra adecuada de sudor, por lo que debe postergarse su realización hasta el mes de vida.

Falsos positivos aparecen en enfermedades poco frecuentes como Displasia ectodérmica, Hipotiroidismo, Hipoparatiroidismo, Fucosidosis, Insuficiencia suprarrenal, SIDA, Glucogenosis tipo I, Mucopolisacaridosis, Deficiencia de glucosa 6 fosfatasa y Desnutrición severa. Los falsos negativos son escasos y pueden verse en fallas de técnica y edema de la piel.

Screening neonatal de FQ

En países en vías de desarrollo, donde el subdiagnóstico de la FQ es importante, el único modo de aumentar el diagnóstico y conocer la incidencia verdadera de la enfermedad es la búsqueda en todos los recién nacidos de cifras elevadas de tripsina inmunoreactiva en sangre de talón. Se sabe que la obstrucción al paso del contenido pancreático de la célula de la glándula al conducto excretor produce un "reflujo" de éste hacia el plasma, elevando la cantidad de tripsina en la sangre de niños con FQ. La muestra se toma al tercer día de vida, junto con el TSH y el PKU rutinario de todo recién nacido, y se analiza a partir de la muestra de sangre seca en papel filtro. La experiencia prospectiva de los centros de Colorado y Wisconsin en U.S.A., demuestran una excelente sensibilidad y especificidad, con un valor predictivo positivo de 12%, que aumenta al 15% cuando se asocia a la evaluación del DNA para las mutaciones prevalentes.

Radiología en FQ

La FQ es una enfermedad progresiva, cuyo avance puede evaluarse a través de los cambios en la Rx de tórax (Figura 6) y más fina y acuciosamente con la tomografía computada de tórax (Figura 7). Se han diseñado diversos protocolos de evaluación mediante puntajes de severidad. Los hallazgos iniciales son la hiperinsuflación difusa con engrosamiento intersticial perihiliar que progresa hacia la periferia con el paso del tiempo, para terminar con bronquiectasias saculares, atelectasias crónicas, impactos mucosos, áreas quísticas y fibrosis. Debe realizarse control de Rx de tórax al menos una vez al año.



Figura 6.

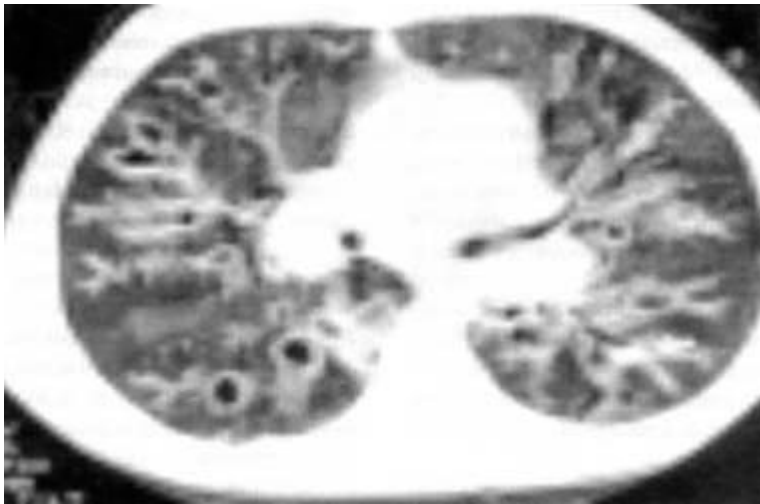


Figura 7.
Tomografía axial de tórax en FQ. Bronquiectasias e impactos mucosos

La afectación de los senos paranasales es la regla en todos los pacientes de FQ, debe evaluarse con la tomografía computada y considerar el compromiso bacteriano de los senos paranasales especialmente en casos de trasplante pulmonar (Figura 8).

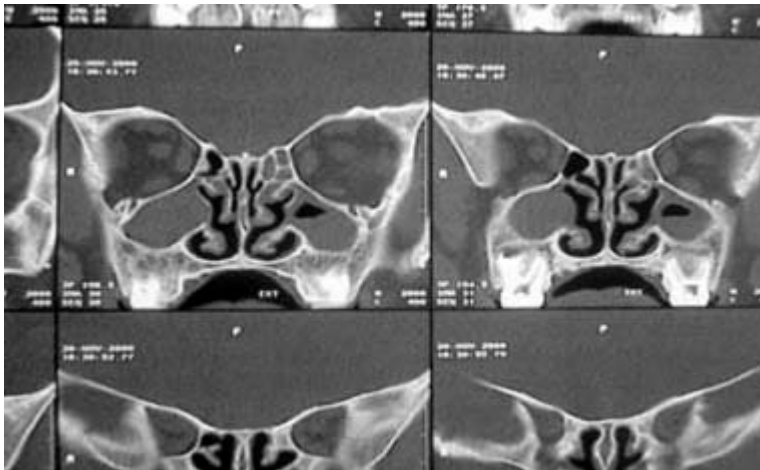


Figura 8.
Tomografía axial de senos paranasales. Engrosamiento difuso de la mucosa sinusal, niveles hidroaéreos en seno maxilar derecho.

Función pulmonar en FQ

Es fundamental la evaluación de la función pulmonar mediante espirometría, para establecer el grado de avance de la enfermedad y su pronóstico a corto y mediano plazo. Debe iniciarse tan pronto como sea posible, generalmente entre los 5 a 6 años de edad y realizarse cada 6 meses a lo menos. El VEF1 es el mejor marcador del grado de avance del daño pulmonar y un buen predictor de sobrevida. Con VEF1 menores a 30% la probabilidad de fallecer alcanza el 50% antes de 2 años y ha sido la cifra más utilizada para considerar la indicación de trasplante pulmonar.

Bacteriología en FQ

El cultivo de esputo se ha demostrado altamente eficiente y con excelente correlación con el lavado bronquioalveolar, en pacientes con FQ por lo que ha sido validado como muestra de la realidad bacteriológica endobronquial. Un cultivo puro para *S aureus*, *P aeruginosa*, o *H influenzae*, ya sea de esputo o incluso de isopado faríngeo, se considera infección endobronquial susceptible de tratarse a la luz de los síntomas clínicos.

Frecuentemente las primeras infecciones son por *S aureus* o *H influenzae*, para luego aparecer *P aeruginosa*. Esta última tiende rápidamente a cronificarse, situación que marca un giro negativo en la evolución clínica y un ensombrecimiento del pronóstico. Esto ha llevado a los autores daneses a plantear terapias muy agresivas para impedir el desarrollo de infección crónica por *P aeruginosa*, lo que redundado en la mejor sobrevida media del mundo (45 años).

Por estas consideraciones, debe realizarse periódicamente cultivo del esputo para mantener una vigilancia bacteriológica de las vías aéreas del paciente con FQ. En nuestra experiencia, el control mensual de cultivo de expectoración es rutina, y cada vez que hayan síntomas de exacerbación respiratoria.

Tratamiento de la FQ

Los pilares del tratamiento se sustentan en un manejo multidisciplinario, sistemático y ordenado, donde el compromiso de los padres en el manejo diario de todos los aspectos terapéuticos a cumplir y el compromiso de los médicos en la educación y el refuerzo positivo permanente a los niños y sus familia, son fundamentales.

Debe formarse un equipo de manejo encabezado por el neumólogo pediatra y donde se incluyan: kinesiólogo, gastroenterólogo, nutriólogo, genetista, enfermera, psiquiatra o psicólogo y asistente social. Este equipo debe actuar coordinadamente a través de un protocolo de seguimiento riguroso. Los padres deben estar involucrados activamente en el equipo de manejo, puesto que de ellos depende el éxito de las medidas terapéuticas. Los 3 pilares del manejo del niño con FQ son:

1) Kinesiterapia

Es básico el drenaje permanente de las secreciones bronquiales, desde el mismo día del diagnóstico, al menos dos veces al día, al levantarse y al acostarse y por toda la vida del paciente con FQ. Los padres deben aprender las técnicas básicas y ser ellos los responsables de la KTR diaria.

Las técnicas varían con la edad del paciente:

- a) Convencional en menores de 3 años: maniobras pasivas de presión, bloqueo, vibración y drenaje postural.
- b) Convencional más técnica de espiración forzada: desde los 3 años, estimulando al niño a espirar suave y progresivamente para inducir el drenaje de las secreciones hacia la vía aérea central.
- c) Convencional más drenaje autogénico: desde los 6 años, los niños aprenden maniobras autónomas de "ordeño" de las secreciones desde las vías aéreas periféricas hacia las centrales.

Estas técnicas pueden complementarse con el uso del "*Flutter*", que es una pipa que permite espirar contra una bola de acero induciendo movimientos oscilatorios hacia la vía aérea que desprenden las secreciones.

La kinesiterapia puede apoyarse con el uso de mucolíticos, entre los cuales el mejor validado en la literatura es la Dnasa recombinante humana (Dornase alfa, Pulmozyme). Es capaz de hidrolizar las cadenas del DNA, responsable de la alta viscosidad de las secreciones bronquiales. Se utiliza en nebulización a través de nebulizador jet con compresor de aire, en dosis de 2,5 mg (ampollas de 2 ml de solución) una vez al día previo a la kinesiterapia. Por su alto costo debe usarse en los casos en que se pueda demostrar su utilidad, por lo que se recomienda: que sea paciente adherente a la terapia convencional, mayor de 5 años para evaluar respuesta con función pulmonar, la que debe mostrar deterioro inicial y probar su efecto durante 3 meses para continuar en aquellos casos que se benefician.

También hemos indicado la Dnasa como parte del tratamiento de la exacerbación aguda grave, en la que hay insuficiencia respiratoria, como cura de 10 a 14 días, en niños sobre los 3 años de edad, con buen resultado.

Una alternativa validada en la literatura es el uso de solución de cloruro de sodio hipertónico, al 6% en nebulización (10 cc). Ha demostrado ser muy eficiente en la hidratación de las secreciones espesas.

Los mucolíticos orales como el Ambroxol no han demostrado ningún efecto en pacientes con FQ y no debieran usarse.

2) Antibióticos

El control de la infección endobronquial es clave en la evolución del compromiso pulmonar de la FQ. Se indican en diversas circunstancias:

a) Exacerbación aguda

Se considera infección activa la presencia de cualquiera de las siguientes condiciones clínicas:

- * Aparición o aumento de la tos;
- * Aumento de la cantidad, viscosidad o coloración del esputo;
- * Decaimiento, trastornos de la conducta habitual;
- * Mal incremento ponderal, pérdida del apetito;
- * Fiebre (pocas veces presente);
- * Polipnea, dificultad respiratoria;
- * Aumento de la signología pulmonar auscultatoria;
- * Deterioro en las pruebas de función pulmonar.

En exacerbación debe iniciarse tratamiento antibiótico de acuerdo al germen presente en el cultivo de esputo y a la sensibilidad in vitro, eligiendo los agentes antibacterianos más adecuados. Debe considerarse siempre que la farmacodinámica de los antibióticos está aumentada en los pacientes de FQ, por lo que las dosis usadas son mayores que en los niños no FQ. Además, tratándose de una infección endobronquial, no debe esperarse cambios en la serie blanca ni elevación de parámetros de inflamación como VHS o proteína C reactiva, tanto para la indicación de antibióticos como para la duración del tratamiento.

Frente a infección por *Pseudomonas aeruginosa*, se debe asociar un betalactámico con acción adecuada ante este germen, con un aminoglicósido. Lo habitual es Ceftazidima 200 mg/Kg/día en 4 dosis e.v., más Amikacina 20-30 mg/Kg/día en 2 dosis e.v., con control de niveles plasmáticos del aminoglicósido para adecuar la dosis precisa. La duración del tratamiento no debe ser menor a 14 días. En exacerbaciones menores, sin signos de deterioro del estado general ni dificultad respiratoria, una buena alternativa es el uso de Ciprofloxacino oral en dosis de 40 mg/Kg/día en dosis por 14 días. Ciprofloxacino ha demostrado una excelente biodisponibilidad oral, adecuada concentración en el esputo, pero genera resistencia con rapidez y la cura bacteriológica es de menor duración.

Otras alternativas frente a resistencia bacteriana, son el Imipenem o el Meropenem, o la Ticarcilina, asociados siempre a aminoglicósido.

Frente a infección por *Staphylococcus aureus*, si es oxacilino sensible, de elección Cloxacilina sódica en dosis de 200 mg/Kg/día en 4 dosis e.v. Alternativa en exacerbación menor, Flucloxacilina 100 mg/Kg/día en 3 dosis oral. Si es oxacilino resistente, Vancomicina en dosis de 60 mg/Kg/día en 4 dosis e.v. Mínimo de duración 21 días. Otras alternativas son Teicoplanina o la asociación Cotrimoxazol más Rifampicina oral.

Frente a infección por *Haemophilus influenzae*, Cefotaxima 200 mg/Kg/día en 4 dosis e.v., o Amoxicilina/ácido clavulánico 100 mg/Kg/día en 3 dosis oral, por 10 a 14 días.

b) En infección crónica

Se considera crónica la infección endobronquial, cuando los cultivos son persistentemente positivos por 6 meses o más, a pesar del uso adecuado de antibióticos. La experiencia danesa considera crónica una infección por *P. aeruginosa* cultivos positivos por menos de 6 meses pero con presencia de precipitinas para *P. aeruginosa* en el plasma.

En esta condición clínica se preconiza el uso de "curas periódicas" de antibióticos e.v. por 2 a 3 semanas cada 3 meses, sin esperar síntomas de exacerbación, lo que ha mejorado la sobrevida en estos casos.

c) Para evitar el desarrollo de infección crónica

La sobrevida de los pacientes de FQ en Dinamarca tuvo un aumento sostenido desde que se implementó la política de tratar agresivamente la primera infección por *P. aeruginosa* intentando evitar su cronicidad. Para ello, se indica una asociación de Colistín inhalatorio en dosis altas (1 millón de unidades) asociado a Ciprofloxacino oral en dos dosis diarias por períodos de 3 semanas de uso alternados con 3 semanas de descanso.

d) Antibióticos inhalatorios

Se utilizan en FQ desde 1965, aunque con seguimientos prospectivos desde 1981. Permiten altas concentraciones del antibiótico en la vía aérea, con mínimos riesgos de toxicidad. Su mayor desventaja es el riesgo de seleccionar bacterias resistentes.

Se han usado por vía inhalatoria todo tipo de antibióticos, especialmente aminoglicósidos, betalactámicos y polimixinas. Los mejor validados en la

literatura son la Tobramicina de la experiencia norteamericana, que se usa en dosis de 300 mg dos veces al día y el Colistín de la experiencia danesa, en las dosis antes expuestas.

Debe recalcar que los antibióticos inhalatorios no son aporte en la exacerbación aguda, y tampoco están validados como coadyuvantes de la terapia e.v.

3) Nutrición

Fundamental para el pronóstico de la FQ es la mantención de una muy adecuada nutrición, para lo que se recomienda:

- a) Aporte calórico del 120 al 150% de la recomendación normal, con 40% de las calorías provenientes de las grasas.
- b) Enzimas pancreáticas en los casos en que se ha demostrado la malabsorción. Las más utilizadas son las cápsulas con microgránulos de cubierta entérica, (Ultrase, Creón) que vienen en diferentes concentraciones de acuerdo a la cantidad de lipasa aportada. La dosis usual es de 2.000 U de lipasa por cada 120 cc de fórmula o alimento materno para lactantes, 1.000 U/Kg por comida y 500 U/Kg para la colación en niños mayores. Las dosis deben ajustarse a la respuesta en ganancia de peso y los controles de la esteatorrea.
- c) Aporte de vitaminas liposolubles, (A, D, E y K) al doble de la recomendación y elementos traza como Zn, Cu, Se, Ca y Fe.

4) Otras Terapias

- a) Antiinflamatorios no esteroideos: debido al intenso proceso inflamatorio que se desarrolla en las paredes bronquiales, se ha intentado controlarlo con el uso de Ibuprofeno en dosis altas (20 a 30 mg/Kg/dosis), el que ha demostrado con el uso prolongado (4 años) disminuir la tasa de deterioro de la función pulmonar. Su gran desventaja es requerir del control acucioso de los niveles plasmáticos, por el riesgo de toxicidad renal, además del riesgo de hemorragia digestiva.
- b) Corticoides sistémicos: están indicados como terapia central de la aspergillosis broncopulmonar alérgica, complicación presente en la evolución del 5 a 10% de los pacientes de FQ. También en exacerbaciones graves y persistentes, bajo estricta supervisión del especialista.
- c) Broncodilatadores: indicados frente a la obstrucción bronquial por hiperreactividad bronquial, fenómeno frecuente en FQ, cuando se ha obtenido respuesta clínicamente evidente.
- d) Corticoides inhalatorios: indicados para el manejo de la hiperreactividad bronquial demostrada clínicamente o en el laboratorio de función pulmonar.
- e) Cromoglicato de sodio y Nedocromil: no existen publicaciones en la literatura que validen su uso en FQ.

Terapia génica

Desde el descubrimiento del gen de la FQ en 1989, la esperanza de una cura definitiva de la enfermedad se puso en la terapia genética. Los intentos de instalar el gen correcto en las células respiratorias data de 1993, la mayor parte de los estudios utilizan Adenovirus como vector, más recientemente se ha usado liposomas catiónicos para

introducir el DNA a la célula, pero los resultados aún son inconsistentes y están en etapa experimental.

Conclusiones

La FQ continúa siendo un gran desafío de diagnóstico y terapéutica en nuestro medio. Debemos mejorar la frecuencia y la precocidad de su reconocimiento, mediante el refuerzo en la educación médica sobre FQ en pre y post grado, el incentivo para el diagnóstico en la consulta primaria y la facilitación para el acceso al test del sudor de todos los pacientes que lo ameriten a lo largo de todo Chile. Debemos formar un número suficiente de equipos de manejo de la FQ en los principales centros pediátricos del país, que apliquen un programa nacional de FQ ordenado y sistemático, única manera de mejorar la sobrevida y la calidad de vida de estos niños.

Un desafío accesible en el corto plazo es el screening neonatal, el que permitirá conocer la verdadera incidencia de la enfermedad en nuestro país y determinar los recursos necesarios para implementar el tratamiento adecuado de todos los casos.

Bibliografía

1. Davis P, Drumm M, Cystic Fibrosis, State of the Art. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1229-56.
2. Ramsey B. Management of Pulmonary Disease in Patients with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 179-88.
3. Frederiksen B, Koch C, Hoybi N. Changing Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Danish Cystic Fibrosis Patients. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 159-66.
4. Beardsmore C, Thompson J, Williams A. Pulmonary Function in Infants with Cystic Fibrosis: the effect of antibiotic treatment. *Arch Dis Child* 1994; 71: 133-7.
5. Farrell P, Kosorok M, Rock M. Early Diagnosis of Cystic Fibrosis Through Neonatal Screening Prevents Severe Malnutrition and Improves Long - Term Growth. *Pediatrics* 2001; 107: 1-13.
6. Gregg R, Simantel A. Newborn Screening for Cystic Fibrosis in Wisconsin: Comparison of Biochemical and Molecular Methods. *Pediatrics* 1997; 99: 819-24.
7. Preston P, Saiman L. Use of Aerosolized Antibiotics in Patients with Cystic Fibrosis. *Chest* 1999; 116: 775-88.