



# PRONAP 2004

Programa Nacional de Actualización Pediátrica

## **Fibrosis quística**

*Dr. Omar Hilario Pivetta*

*Lic. María Cecilia Luna*

## **Aerosolterapia**

*Dr. Luis Eduardo Urrutia*

## **Enuresis**

*Dr. Carlos Wahren*

## **Procesamiento Didáctico:**

*Lic. Amanda Galli*

*Lic. Claudia Castro*



## capítulo 1

# Fibrosis quística



**Dr. Omar Hilario Pivetta**

- Médico especialista en Genética Médica.
- Director del Centro Nacional de Genética Médica.
- Miembro de carrera de investigador científico CONICET.
- Profesor Titular de la Cátedra de Genética. Facultad de Medicina Universidad Austral.



**Lic. María Cecilia Luna**

- Licenciada en Ciencias Biológicas.
- Jefa del Departamento de Genética Experimental del Centro Nacional de Genética Médica.
- Miembro del Comité de Bioética del Centro Nacional de Genética Médica.

## Introducción

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética severa con un patrón de herencia autosómico recesiva más frecuente en la población caucásica, con una ocurrencia de uno cada 2.500 nacidos vivos, implica un fuerte acortamiento en la expectativa de vida de quienes la padecen. Se debe a la alteración de un único gen llamado regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, cuya sigla en inglés es CFTR (Cystic Fibrosis Conductance Transmembrane Regulator).

*La enfermedad tiene una presentación sumamente variable, en parte relacionada con las mutaciones presentes en el individuo afectado. Se caracteriza por un síndrome de mala digestión debido a una insuficiencia pancreática exócrina, infecciones respiratorias crónicas, y una elevada concentración de cloruros y de sodio en el sudor. Además el 95% de los varones afectados presenta ausencia bilateral congénita de vasos deferentes (CBAVD).*

En este capítulo vamos a describir la patología, el tratamiento, el diagnóstico convencional y molecular, su patrón de herencia, el riesgo de aparición y recurrencia y los mecanismos que relacionan la disfunción del CFTR mutado con la mutación, la relación genotipo-fenotipo, y por último, el screening neonatal.

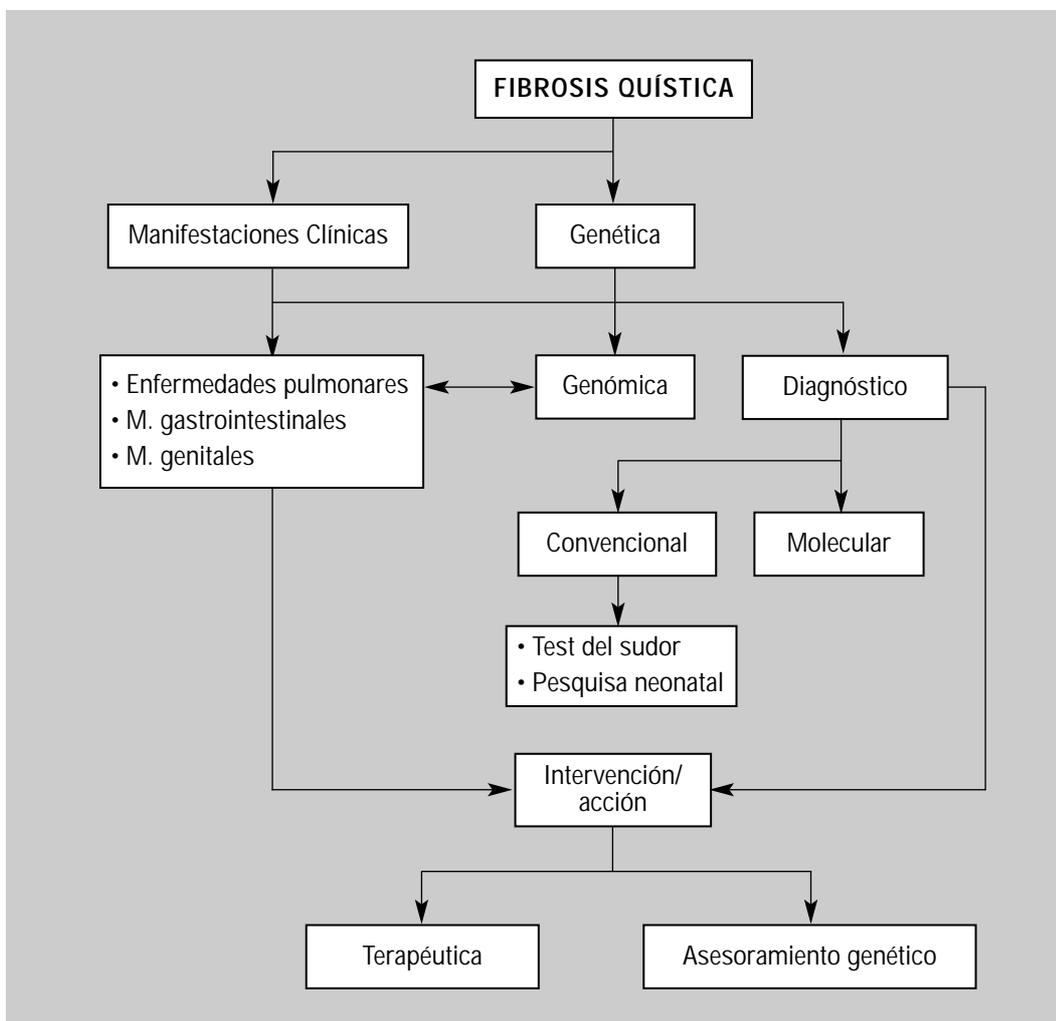
## Objetivos



*Esperamos que al finalizar el trabajo con este capítulo Ud. sea capaz de:*

- ▶ Describir las diferentes manifestaciones clínicas de la fibrosis quística (FQ).
- ▶ Conocer la incidencia y distribución étnica de la enfermedad.
- ▶ Identificar los pacientes afectados a partir de la aplicación e interpretación de los resultados del Test del sudor.
- ▶ Valorar la importancia de realizar pesquisa neonatal.
- ▶ Conocer los fundamentos del diagnóstico molecular.
- ▶ Relacionar las diferentes mutaciones con las manifestaciones clínicas presentes en cada paciente.
- ▶ Reflexionar sobre los actuales alcances de la terapia génica como herramienta terapéutica para FQ.

## Esquema de Contenidos



## Presentación clínica

La presentación clínica es sumamente variable, en cuanto al momento de aparición y las características de la sintomatología. Al nacimiento se puede verificar un aumento del tripsinógeno en sangre, que se utiliza para el tamizaje neonatal, o la presencia de íleo meconial. En forma progresiva se pueden verificar una alteración electrolítica que provoca un sudor excesivamente salado, síntomas respiratorios agudos o persistentes, retardo ponderoestatural, heces anómalas, prolapso rectal, pólipos nasales, enfermedad sinusal y enfermedad hepatobiliar. En muchos casos hay también historia familiar relacionada a la FQ.

En la pubertad se suman la disminución de la fertilidad femenina (80%); y la azoospermia debida a la ausencia bilateral congénita de vasos deferentes, CBAVD, en más del 95% de los varones.

### Enfermedad pulmonar

Los síntomas y signos más frecuentes en la patología pulmonar son la tos, la expectoración, sibilancias, intolerancia al esfuerzo y la disnea. La sintomatología presenta grandes variaciones según la edad y el grado de expresión.

En cuanto a los signos iniciales, en los medios con poca experiencia en la patología y sin programa de rastreo poblacional y con diagnósticos que se hacen tardíamente en pacientes muy afectados, se puede encontrar aumento del diámetro antero-posterior del tórax, una hiperresonancia generalizada, estertores ásperos dispersos o localizados, dedos hipocráticos, sibilancias espiratorias, cianosis, opacidad de los senos paranasales y pólipos nasales.

**La tos es el síntoma más constante de la patología pulmonar, comienza tem-**

**pranamente, durante la lactancia; al principio es seca y áspera.**

Posteriormente se torna húmeda y productiva, es más importante a la mañana al levantarse y al realizar actividades físicas, eliminando un esputo con cualidades físicas y organolépticas de gran valor clínico. Las sibilancias acompañan a las bronquiolitis durante el primer año de vida.

El agravamiento de la patología pulmonar exige la internación del paciente para un mejor tratamiento. A medida que aumenta la resistencia pulmonar, se desarrolla el cor pulmonare, la insuficiencia pulmonar y eventualmente, la muerte.

Las infecciones respiratorias más frecuentes se deben a *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*. La presencia de *Burkholderia cepacia* se asocia a un mal pronóstico en el 40% de los casos, fundamentalmente debido a un aceleramiento del deterioro pulmonar.

En general el pronóstico del paciente libre de cirrosis hepática, va ligado a la progresión de la patología pulmonar y, si bien no se ha podido relacionarla con el genotipo, en algunas mutaciones consideradas leves, como la R117H, el pulmón se encuentra preservado. La ausencia de insuficiencia pancreática y el sexo masculino también se asocian con un mejor estado pulmonar.

### Prevención y tratamiento de la enfermedad pulmonar

**Es de suma importancia para el manejo de la enfermedad pulmonar, evitar**

### **el acúmulo de secreciones y la infección.**

El tratamiento comprende el uso de inhaladores para hacer llegar los medicamentos y el agua a la parte inferior del árbol respiratorio. Se nebuliza con solución fisiológica, n-acetilcisteína, amilorida + ATP, actualmente en desuso, ADNasa, broncodilatadores y antibióticos, según la necesidad del paciente. Si el paciente presenta hiperreactividad bronquial, se agrega salbutamol u otros  $\beta$ -agonistas.

En caso de patógenos resistentes se pueden utilizar antibióticos en aerosol para disminuir los síntomas, mejorar la función pulmonar y reducir la necesidad de hospitalización para la administración endovenosa de antibióticos. Se utilizan aminoglucósidos y también es muy eficiente la administración de tobramicina en una dosis de 600 mg/dosis o dos de 300 mg/dosis dependiendo del nebulizador utilizado.

El uso de la 2.5 mg de ADNasa humana recombinante es seguro y eficaz para la reducción de la viscosidad del moco y mejora la función pulmonar cuando la enfermedad pulmonar es moderada. No se observó una gran mejoría en pacientes con enfermedad pulmonar severa.

### **Fisioterapia respiratoria**

**La fisioterapia respiratoria está destinada a disminuir el riesgo de infección, mediante la eliminación de las secreciones respiratorias acumuladas.**

Durante más de 30 años, se empleó un programa de percusión torácica y drenaje postural como terapia de rutina, que resultó muy beneficioso. Más tarde se

introdujo la técnica de inspiración forzada que el paciente puede realizar sin la ayuda del profesional, y luego se comenzó a utilizar la presión espiratoria positiva, que brinda al paciente más independencia. Se indica la práctica de ejercicios físicos de acuerdo al estado físico.

En aquellos casos de enfermedad pulmonar avanzada se utiliza la oxigenoterapia que contribuye a reducir la hipertensión pulmonar. En general se admite que es conveniente la suplementación con oxígeno cuando el  $PO_2$  arterial es menor de 55 mmHg o una saturación menor a 88% respirando aire ambiente; existencia de hipertensión pulmonar y cor pulmonare; saturación de oxígeno nocturna menor del 88% por más del 10% del sueño y saturación de oxígeno durante el ejercicio menor del 90%.

### **Transplante de pulmón**

El transplante de pulmón se practica en pacientes con enfermedad pulmonar muy avanzada y con una pobre expectativa de vida. Inicialmente fue desarrollado como transplante de corazón-pulmón y desde hace unos años se realiza sólo transplante de pulmón. Un estudio realizado recientemente en un centro de trasplantes de Toronto, Canadá, estima la sobrevivencia al año en un 90% y a los 5 años entre el 70 y el 80%.

La indicación para la derivación de pacientes a los centros de trasplantes tiene más de arte que de ciencia, ya que hay datos que demuestran que en los grandes números no existe una gran diferencia, con relación a la sobrevivencia, entre los grupos no transplantados y los transplantados. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, para un paciente en particular, puede ser la diferencia entre la vida y la muerte.

Entre los distintos **criterios** a tener en cuenta se pueden mencionar:

- declinación pulmonar progresiva (VEF1 menor del 22%, PaO<sub>2</sub> menor del 60 mmHg, hipercapnia: pCO<sub>2</sub> mayor de 50 mmHg),
- deterioro funcional en aumento,
- gran incremento de la necesidad de tratamientos con hospitalización,
- complicaciones pulmonares mayores amenazantes de la vida (hemoptisis masiva, caquexia rápidamente progresiva y resistencia bacteriana en aumento).

### *Complicaciones de la enfermedad pulmonar*

El **neumotórax** es una complicación infrecuente en la infancia (menor al 1%). La frecuencia aumenta en la adolescencia y en los adultos. Generalmente se acompaña de dolor torácico y del hombro, disnea y hemoptisis. Puede poner en riesgo la vida y requiere internación. En neumotórax mayor al 10% se recomienda toracotomía abierta.

La **hemoptisis severa** puede producirse por la erosión postinfecciosa de la pared de los vasos sanguíneos. También es rara en la niñez. Cuando el sangrado es pequeño, generalmente cesa en forma espontánea intensificando el tratamiento con antibióticos y la fisioterapia respiratoria. Cuando el sangrado es persistente la embolización de las arterias bronquiales resulta de utilidad. El cuadro puede, además, estar agravado por trastornos de la coagulación, como bajos niveles de vitamina K o por trombocitopenia en pacientes con hiperesplenismo.

En los casos de aspergilosis, el paciente presenta jadeos, expectoración herrumbrosa con recuperación de *Aspergillus fumigatus*, atelectasia transitoria o colapso lobular. Se observa eosinofilia en san-

gre, incremento de la IgE total y específica y precipitaciones de anticuerpos anti IgG. Se deben administrar corticoides para controlar la reacción inflamatoria y puede ser necesaria la administración de anfotericina B en aerosol o itraconazol por vía general.

El tratamiento antibiótico está destinado a controlar la progresión de la infección pulmonar y varía entre ciclos cortos intermitentes de un único antibiótico y tratamientos continuos con uno o más antibióticos. Las dosis empleadas son superiores a las utilizadas habitualmente, ya que los pacientes FQ presentan una masa corporal magra mayor y un clearance antibiótico es más alto que el de otros pacientes.

Dada la diversidad de la expresión de la patología, existiendo alrededor de 1.000.000 de diferentes genotipos posibles, ya que el pulmón es muy dependiente del medio ambiente, el médico que no está dedicado a esta patología debe estar en continuo contacto con personal especializado en FQ. Esto posibilitará estrategias de tratamiento: inhalatorios, kinesioterapia respiratoria y antibióticoterapia a medida de las necesidades del paciente.

.....  
***Es conveniente recordar que la FQ es una enfermedad severa y letal (la esperanza de vida en la Argentina es de alrededor de 2/3 a la existente en los países desarrollados); así como la mayoría de los médicos ante un paciente oncológico recurre al equipo idóneo, lo mismo debe hacerse en FQ.***

A pesar de lo dicho, existen situaciones donde basándose u orientándose en las diferentes tablas de antibióticos según las bacterias aisladas, el pediatra puede iniciar el tratamiento de la infección pulmonar de la FQ.

Tabla 1: ATB según microorganismo

Vía	Microorganismo	Antibiótico	Dosis mg/kg/24hs.
Oral	<i>P. Aeruginosa</i>	Ciprofloxacina	30-50
	<i>S. aureus</i>	Dicloxacilina	25-50
		Eritromicina	50
Cefalexina		50	
Amoxicilina-clavulánico		40	
<i>H. influenzae</i>	Amoxicilina-clavulanico	40-50	
	Trimetoprima - Sulfametoxazol	10 Trimetoprima	
Intravenosa	<i>P. Aeruginosa</i>	Tobramicina	10
		Amikacina	15-30
Ceftazidima		150-300	
<i>S. aureus</i>	Vancomicina	40	
	Teicoplanina	10-15	

La antibioticoterapia también puede ser inhalatoria, de acuerdo a las características de la infección, pero en todos los casos **debe ser agresiva** para minimizar el riesgo de generar resistencia.

Siempre se debe tener en cuenta el antibiograma de las bacterias presentes.

Los antibióticos más utilizados por vía inhalatoria son la tobramicina y el colistín. Existen muchos estudios que cuantifican la deposición pulmonar del antibiótico según el nebulizador utilizado, siendo los de tipo jet los más convenientes.

## Manifestaciones gastrointestinales

La insuficiencia pancreática exócrina está presente en el 80% de los pacientes FQ y es una de las manifestaciones más tempranas. Algunos pacientes van perdiendo lentamente su función pancreática exócrina. Como consecuencia de esta insuficiencia, los pacientes presentan un cuadro predominantemente de mala digestión. La mala absorción consecuente produce heces abultadas, malolientes y grasosas.

Estos pacientes pueden presentar un apetito voraz que, paradójicamente, se acompaña de un mal progreso de peso, que incluso puede llegar a la desnutrición.

Como veremos más adelante, la función pancreática está fuertemente ligada a la clase de mutación presente en el individuo.

La mayoría de los signos y síntomas gastrointestinales se deben a los bajos niveles o a la ausencia de enzimas pancreáticas. Lo dicho para la antibioticoterapia se cumple para el tratamiento nutricional. Este debe ser adaptado a la expresión clínica del paciente, principalmente edad, al grado de insuficiencia pancreática exócrina y endócrina, y al momento de la patología pulmonar. De allí que toda intervención debe ser precedida por un correcto diagnóstico y un correcto seguimiento periódico.

Si la afirmación de que no existen enfermedades sino pacientes es aplicable a alguna patología, la FQ es el mejor

ejemplo. Cuando la alimentación convencional, con su adecuación no alcanza para lograr un estado nutricional aceptable, lo que ocurre frecuentemente, se puede utilizar suplementos orales (Pediasure®, Ensure Plus®, Scandishake®, Pulmo Care®, Glucerna®, Teceeme®, etc.). Un paso más sería la alimentación con sonda nasogástrica nocturna utilizando lo arriba mencionado, agregando Jevity®, o recurriendo a la gastrostomía.

Existe también la posibilidad del suplemento parenteral, principalmente para lípidos como Intralipid. En cuanto a la evaluación de la maladigestión/malaabsorción grasa se aconseja realizar un Van de Kamer sin modificar la dieta y el suministro de enzimas pancreáticas, una vez al año.

## Control nutricional

La insuficiencia pancreática exócrina, que genera un síndrome predominantemente de mala digestión de grasas y proteínas, obliga a prestar una especial atención al estado nutricional del paciente FQ.

.....

***La dieta debe ser adaptada y frecuentemente suplementada con enzimas pancreáticas y vitaminas.***

En el momento del diagnóstico, generalmente los pacientes presentan un déficit nutricional, sobre todo los lactantes que pueden presentar una hipoproteinemia. En los menores de 6 meses puede aparecer un edema generalizado. Esto puede retrasar el diagnóstico ya que muchas veces, el test del sudor arroja resultados negativos que se positivizan cuando el edema es resuelto. En estos casos se deben realizar otras pruebas diagnósticas e instaurar el tratamiento hasta poder repetir el test del sudor.

Si bien antes se creía que los pacientes con FQ necesitaban una dieta pobre en

grasas, actualmente, ingieren dietas con contenido normal, o incluso aumentado de grasas y un mayor aporte calórico que en individuos normales. En muchas ocasiones es necesario utilizar suplementos alimentarios de alto nivel calórico por vía oral como polvos saborizados agregados a la leche, yogur o helados. En estados avanzados de enfermedad pulmonar o en casos de anorexia por infección puede ser necesaria la alimentación por sonda nasogástrica, especialmente durante la noche. Esta alimentación puede no ser bien tolerada sobre todo cuando hay obstrucción del pasaje nasal.

Se debe implementar una terapia de reemplazo enzimático cuyo objetivo es corregir la mala digestión, reducir los síntomas abdominales y lograr un buen crecimiento. Hay polvos, tabletas, cápsulas, granos, microesferas y microtabletas (estas últimas pH sensitivas). La dosis deberá ser fijada para cada paciente. Los lactantes pueden ser amamantados, aunque eso no evita la necesidad de suplemento enzimático antes de la mamada o de la mamadera.

En cuanto a la dosis existe una gran variación individual, se sugiere para comenzar, alrededor de 1.000 unidades de lipasa/kg de peso /día, y no exceder las 10.000 unidades de lipasa/kg/día. Se las debe administrar unos minutos antes de las comidas, y recordar que su efectividad sería de unos 30 minutos, lo que implicaría una nueva administración después de este tiempo si continúa la alimentación. El control se realiza mediante la evaluación clínico-nutricional.

## *Íleo meconial*

.....

***Es la manifestación más frecuente en la etapa neonatal, ocurre entre el 10 y el 20% de los recién nacidos y se evidencia a las 24 horas por ausencia de deposiciones, distensión abdominal y vómitos.***

La obstrucción se debe al meconio espeso, ya que contiene una menor cantidad de agua, lo que produce un aumento de la viscosidad. El contenido de albúmina y disacáridos también se encuentra aumentado.

La radiología abdominal puede mostrar asas intestinales dilatadas en la región proximal y disminuidas de tamaño en la parte distal. El estudio contrastado de colon por enema muestra un microcolon y debe realizarse ante la demora en la eliminación del meconio. También se pueden hallar calcificaciones peritoneales o escrotales que pueden ser secundarias a una peritonitis intraútero.

El íleo meconial puede acompañarse de vólvulos, estenosis y atresia de intestino delgado. Cuando no hay evidencias clínicas de estas complicaciones, se introduce diatrizoato por una sonda rectal. También es muy útil la administración de N-acetilcisteína al 20%. Unas horas después de este procedimiento, en aproximadamente el 50% de los casos, se produce la expulsión del meconio. Cuando no hay respuesta los niños son sometidos a una intervención quirúrgica.

**Todo niño que presenta íleo meconial debe ser tratado como FQ hasta que se pueda establecer el diagnóstico mediante el test del sudor.**

### *Síndrome de obstrucción intestinal distal*

El síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID) es una obstrucción intestinal posnatal, que aparece entre el 2 y el 5% de los pacientes FQ.

Los signos clínicos deben ser distinguidos de otras causas de dolor de estómago, como apendicitis aguda o vólvulo. En general, hay dolores de estómago asocia-

dos a pérdida de apetito y a una relativa constipación. Se palpa comúnmente masa de materia fecal en la zona inferior derecha del abdomen. También es común observar distensión abdominal. Cuando los síntomas son más severos, en una obstrucción total, aparecen vómitos.

El **diagnóstico** se realiza con una placa abdominal, la radiografía en posición supina revela materia fecal aireada en el íleon inferior y el ciego, mientras que la placa en posición erecta muestra niveles de fluidos. El íleon, el apéndice, el ciego y, a veces, el colon ascendente pueden estar inflamados así como también la mucosa adyacente y el mesenterio.

***El diagnóstico rápido y el tratamiento inmediato, reducen la morbilidad quirúrgica debida a las complicaciones pulmonares y postoperatorias.***

Cuando los **síntomas son leves** el paciente responde con una adecuada hidratación, laxantes orales como la lactulosa, enemas con fosfato y un incremento de las enzimas pancreáticas. Si este tratamiento no es eficaz, se indica lavado intestinal con un gran volumen de una solución salina equilibrada conteniendo polietilenglicol por sonda nasogástrica o por vía oral.

Si la **obstrucción es completa** se realiza tratamiento por enema con diatrizoato o N-acetilcisteína al 20%, que debe hacerse por prescripción magistral, ya que el Mucomyst hace años que no se vende en Argentina. Después de estos episodios la dosis de enzimas pancreáticas debe ser ajustada, según la necesidad.

### *Reflujo gastroesofágico*

El reflujo gastroesofágico es frecuente en pacientes con FQ, como consecuencia de la tos forzada que incrementa la presión intrabdominal y la obstrucción de

las vías respiratorias, lo que puede exacerbar la enfermedad pulmonar.

El tratamiento se basa principalmente en un cambio dietético y la administración de antiácidos. Están contraindicados los agonistas colinérgicos ya que pueden aumentar la secreción de moco y la dificultad respiratoria.

### *Prolapso rectal*

El prolapso rectal aparece entre el 20 y el 25% de los lactantes no tratados. Los factores considerados gatillo para la aparición de prolapso rectal son la esteatorrea y la malnutrición. Puede presentarse en adultos como consecuencia de la tos.

Por lo general se puede recolocar el recto con una presión suave y continua. Los casos de recurrencia exigen un cambio en la absorción de grasas, que puede lograrse variando la dosis de enzimas pancreáticas.

La cirugía es necesaria en forma excepcional.

### *Depleción salina*

El aumento de la pérdida de cloruro de sodio por las glándulas sudoríparas, expone a los pacientes a cuadros de depleción salina, principalmente en los casos de temperaturas ambientes elevadas y diarreas.

Es frecuente que los familiares manifiesten la presencia de una "escarcha" con gusto a sal en la frente y el dorso de la nariz de los pacientes.

Con el advenimiento de la biología molecular, que permite establecer el genotipo de los pacientes, se ha visto que la pérdida de sal está relacionada con la clase de mutación que presenta el individuo, lo que tiene valor pronóstico.

### *Hepatopatía*

Alrededor del 30% de los pacientes FQ presenta enfermedad hepática inflamato-

ria, fibrosis hepática, proliferación de conductos biliares y colestasis.

Muchos mejoran con el tratamiento de ácido ursodesoxicólico. Un 10% de los pacientes presentan una cirrosis biliar focal y el 5% llega a una cirrosis biliar multilobular. El 2% sufre hipertensión portal con hiperesplenismo y várices esofágicas. Aunque no en todos los casos hay sangrado, cuando esto se produce el tratamiento comprende la aspiración nasogástrica y lavado con solución salina fría. Es recomendable la escleroterapia y la anastomosis esplenorenal.

Ante el progreso de la enfermedad hepática puede ser necesario un trasplante de hígado, sobre todo cuando el paciente presenta una buena función pulmonar.

### *Hiper glucemia y diabetes*

A medida que el paciente crece, aumenta la probabilidad de aparición de intolerancia a la glucosa y diabetes, debido probablemente a la atrofia de los acinos con infiltración grasa, fibrosis del páncreas o a una disminución en el número de los islotes pancreáticos.

El primer síntoma es la pérdida de peso sin motivo, rara vez se encuentra cetoacidosis. Se deben revisar los valores de hemoglobina glicosilada al menos una vez al año.

El tratamiento puede ser con hipoglucemiantes orales por un corto período de tiempo, pero eventualmente todos necesitan insulino terapia.

### **Manifestaciones genitales**

***Generalmente los pacientes FQ sufren un retardo en la maduración sexual.***

La fertilidad masculina es muy reducida ya que el 95% presenta una azoospermia

como consecuencia de una atresia bilateral congénita de vasos deferentes. Existe también una incidencia aumentada de hernia inguinal, hidrocele y criptorquidia.

En lo referente a la fertilidad femenina hay una reducción del 80%, frecuentemente atribuida al moco "hostil". Habitualmente se verifica cervicitis y acumulación de moco adherente en el

conducto cervical. En las exacerbaciones de la patología se puede producir una amenorrea secundaria.

El embarazo no afecta el desarrollo de la patología. En pacientes con insuficiencia pulmonar, el embarazo condiciona la provisión de medidas terapéuticas y de diagnóstico, por lo que la intervención de un Genetista es de mucha utilidad.

## Genética

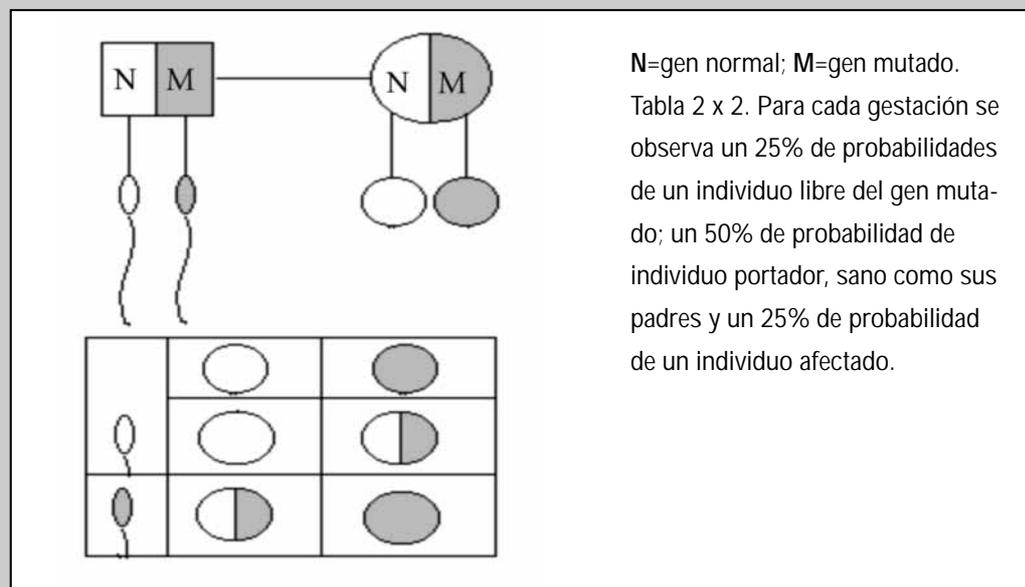
La enfermedad fibroquística del páncreas o mucoviscidosis es la enfermedad autosómica recesiva severa más frecuente en la población caucásica. Ambas copias del gen deben estar alteradas para que se manifieste la enfermedad. Los portadores presentan un alelo normal y un alelo mutado. Como la enfermedad es recesiva, los portadores son asintomáticos, pero tienen un 50% de probabilidades de transmitir la copia alterada a su descendencia. Los riesgos de descendencia afectada según el

estado de portación parental pueden observarse en la *Figura 1* y *Tabla 2*.

Desde que el gen fue clonado y secuenciado en 1989 se han descrito más de 1.000 mutaciones responsables de la enfermedad.

La Fibrosis Quística es una enfermedad seria, que lleva a un acortamiento en la expectativa de vida. Según datos de la

**Figura 1:** Herencia recesiva: probabilidades para cada gestación



Fuente: Luna, María Cecilia: original para el PRONAP

**Tabla 2:** Riesgos de que un niño herede la FQ

Condición de uno de los padres	Condición del otro padre	Riesgo
Portador	Portador	1 / 4
Hermano de FQ mut. desconocida	Portador	1 / 6
Hermano de FQ mut. desconocida	Hermano de FQ mut. desconocida	1 / 9
FQ	Sin antecedentes familiares de FQ	1 / 40
Portador	Sin antecedentes familiares de FQ	1 / 80
Hermano de FQ mut. desconocida	Sin antecedentes familiares de FQ	1 / 120
Tío de FQ mutación desconocida	Sin antecedentes familiares de FQ	1 / 120 a 1 / 2.500
Sin antecedentes familiares de FQ	Sin antecedentes familiares de FQ	1 / 2.500

Fundación de Fibrosis Quística de los Estados Unidos, en 1986 la expectativa de vida media en países desarrollados, se ubicaba alrededor de los 26 años. En la actualidad en Canadá supera los 40 años y, lamentablemente, en Argentina apenas alcanza a los 12 años. De nosotros depende cambiar esta situación.

### **Incidencia y distribución étnica**

La incidencia de esta patología es sumamente variable en los diferentes grupos étnicos e incluso en las diferentes regiones de un mismo país. La incidencia más probable en la población blanca es de 1 en 2.500 nacidos vivos. Siendo la frecuencia de portadores 1 cada 25 individuos.

La incidencia en los caucásicos de Estados Unidos fue estimada, en un principio, entre 1 en 1.900 y 1 en 2.500 nacidos vivos. Sin embargo, programas de screening neonatal más recientes sugieren, en esta misma población, una incidencia de 1 en 3.500 nacidos vivos. La incidencia estimada para los grupos hispanos en la misma región es de 1 en 8.000 a 1 en 9.000.

En Europa también se observan variaciones. Gran Bretaña presenta regiones con una incidencia de 1 en 1.900 y Rusia de 1 en 2.500.

**La incidencia en América Latina no se conoce.** En Argentina se realizó un screening neonatal en 1982, de donde se desprende una incidencia cercana a 1 en 4.900 nacidos vivos, Estudios más recientes la extienden a 1 en 3.500 aproximadamente, con una prevalencia de portadores sanos de 1:35.

Si bien se observa la patología en africanos y asiáticos, la frecuencia es mucho menor siendo alrededor de 1 en 15.000 a 1 en 90.000 nacidos vivos, respectivamente.

### **Test del sudor**

Si bien desde la Edad Media se han descrito niños con síntomas clínicos atribuibles a FQ, recién en 1938, Dorothy Andersen describe una entidad clínica a la que llama Fibrosis Quística del Páncreas, que incluye lesiones quísticas en el páncreas y deterioro pulmonar que se diagnosticaba post mortem.

En un trabajo publicado en 1953 Paul di Sant' Agnese y sus colaboradores describieron que durante un golpe de calor en Nueva York, algunos niños presentaban un estado de shock por deshidratación salina, y tenían en común diarreas y problemas pulmonares. A partir de esta observación, se realizaron varios intentos de utilizar la pérdida de sal para el diag-

nóstico en vida de la FQ con mayor o menor éxito. En 1959, Gibson y Cooke desarrollaron el test del sudor, tal como se sigue utilizando hoy en día.

.....

***El test del sudor es una sencilla prueba de laboratorio que permite la identificación del 99% de los afectados.***

Consiste en la estimulación de la glándula sudorípara utilizando clorhidrato de pilocarpina, que es un estimulador colinérgico, mediante el método de iontoforesis. Esto genera una diferencia de potencial de 20 mV entre dos zonas contiguas de piel, lo que permite el ingreso de sustancias cargadas eléctricamente. Después de estimular durante 5 minutos se coloca la gasa de recolección y se espera 25 minutos, se retira la gasa y se establece el peso del sudor por diferencia de pesadas. Luego de diluir la muestra con agua libre de iones, se determinan las concentraciones de cloruros y de sodio.

Los valores normales para esta prueba son inferiores a 39 mmol/l (o mEq/l) en la concentración de ambos electrolitos. Los valores comprendidos entre 40 y 59 mmol/l son considerados dudosos, obligando a la repetición del estudio y los valores superiores a 60 mmol/l son considerados patológicos.

.....

***Para establecer el diagnóstico hacen falta dos test del sudor patológicos, realizados en un centro de referencia, más la presencia de por lo menos, una característica clínica y/o historia familiar de FQ.***

Esto puede ser acompañado por el análisis de las mutaciones.

## Pesquisa neonatal

La pesquisa neonatal de FQ ha generado mucha controversia a nivel mundial. Hay países como Australia, Nueva Zelanda, Francia, Inglaterra, Italia y algunos estados de Estados Unidos donde se realiza este tipo de pesquisa en forma de un programa, mientras que otros países lo realizan de acuerdo a la demanda.

En nuestro país la pesquisa neonatal de FQ es obligatoria por Ley Nacional 24438. Sin embargo no se realiza en forma sistemática. La presencia de laboratorios con experiencia en el tema, brinda la posibilidad de que, a pedido, se puedan hacer las determinaciones cualquiera sea el domicilio de los pacientes.

Los grupos más conocidos son:

- Fundación Endocrinológica Infantil (FEI) (011-4964 2008),
- la Fundación Bioquímica Argentina, en La Plata (0221-4241252) y
- FIPAN (011-4806 5585).

El Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires la lleva a cabo con éxito en todos los hospitales de su jurisdicción por la Resolución 1006/03 de la Secretaría de Salud del Gobierno de la Ciudad.

El método que se utiliza es el de la tripsina inmunorreactiva (TIR). La TIR es una familia de moléculas producidas por el páncreas que puede ser detectada en sangre mediante varios métodos de inmunoensayo como DELFIA, RIA o ELISA, con una gran variabilidad dependiendo de los reactivos que se utilizan e inclusive de los lotes de producción, obligando a establecer límites de corte en cada situación.

Es importante tener en cuenta que lo ideal es que la muestra sea obtenida entre

las 24 horas y los 7 días de vida, y nunca excederse de los 30 días, ya que las muestras pierden su valor diagnóstico debido a la declinación progresiva que se observa a partir de ese momento.

Cabe destacar que los neonatos con íleo meconial tienen muy altas posibilidades (30%) de presentar falsos negativos para la determinación de TIR. El hecho de que presenten íleo meconial ya obliga a una fuerte sospecha de una FQ, actuando como pesquisa en sí mismo.

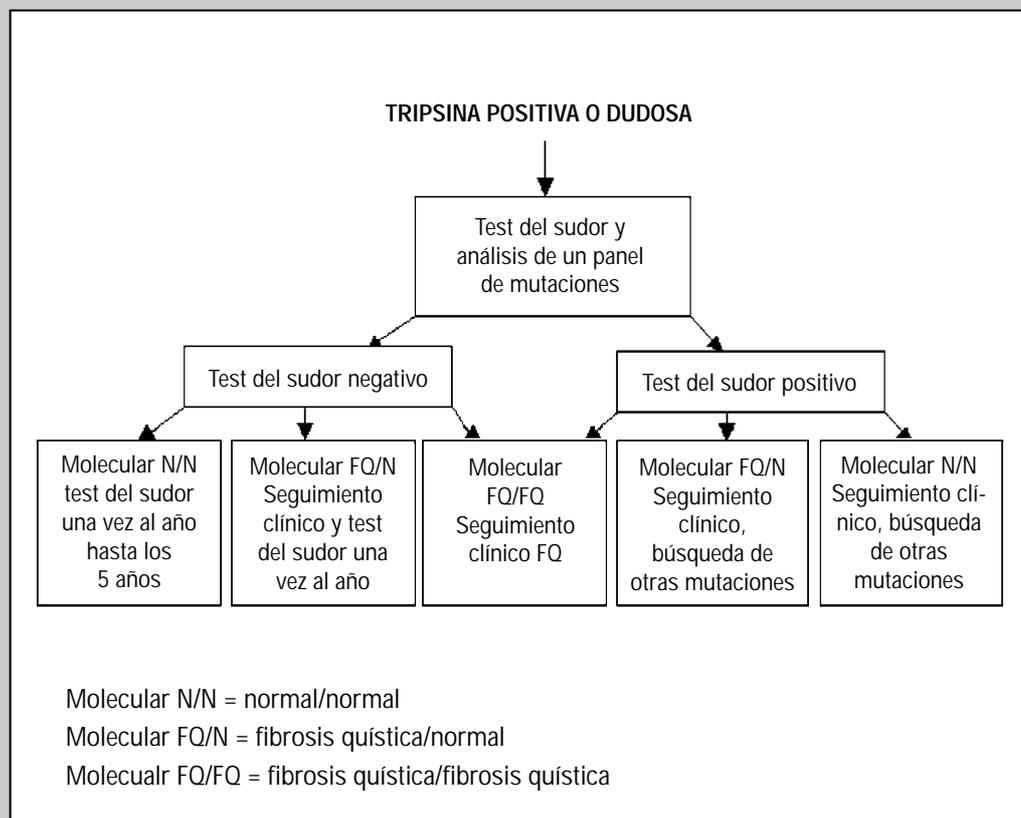
Cuando se obtienen resultados positivos de TIR la conducta a seguir se detalla en el Cuadro 1.

De los muchos trabajos publicados sobre los efectos de la pesquisa se des-

prenden como **beneficios** el mejoramiento en la calidad de vida de los pacientes afectados, un mejor estado nutricional que conlleva una mejora en el crecimiento pondoestatural, una mejor función pulmonar y retraso en la colonización con *Pseudomonas aeruginosa*. También disminuye la mortalidad temprana aumentando la edad media de vida y la disminución de las hospitalizaciones. Ayuda a mejorar el asesoramiento genético y disminuye el subdiagnóstico.

Como contrapartida, también puede detectar individuos portadores y generar una falsa confianza en la pesquisa por parte de los pediatras que podrían demorar en solicitar el test del sudor en aquellos casos sospechosos con TIR negativa.

**Cuadro 1:** Algoritmo Quesada-Luna para pesquisa neonatal de FQ



**Fuente:** Quesada Fabiana, Luna María Cecilia. Propuesta para el Programa de pesquisa neonatal del Gobierno de la Ciudad.

## Diagnóstico molecular

### Identificación del gen de la fibrosis quística

El gen de la FQ está ubicado en el brazo largo del cromosoma 7 (7q 3.1) y se pudo identificar en 1989 mediante la técnica de "clonado posicional" o "genética reversa", que permite, valiéndose de marcadores moleculares en el ADN, llegar a cercar una zona que presente características de gen, estudiarla, para encontrar la alteración responsable de la patología.

La confirmación de que el gen identificado es el buscado la brinda el hecho de que en individuos afectados se detecta la alteración y esta no aparece en individuos sanos. Para la FQ se observó la delección de 3 pares de bases (pb), en el exón 10 del gen candidato, que resultaba en la pérdida del aminoácido fenilalanina en el codón 508 de la proteína, por lo que se la llamó DF508, la cual no era frecuente en individuos normales.

El producto de este gen es una glicoproteína de membrana llamada CFTR.

### Estructura y función del gen y de la proteína CFTR

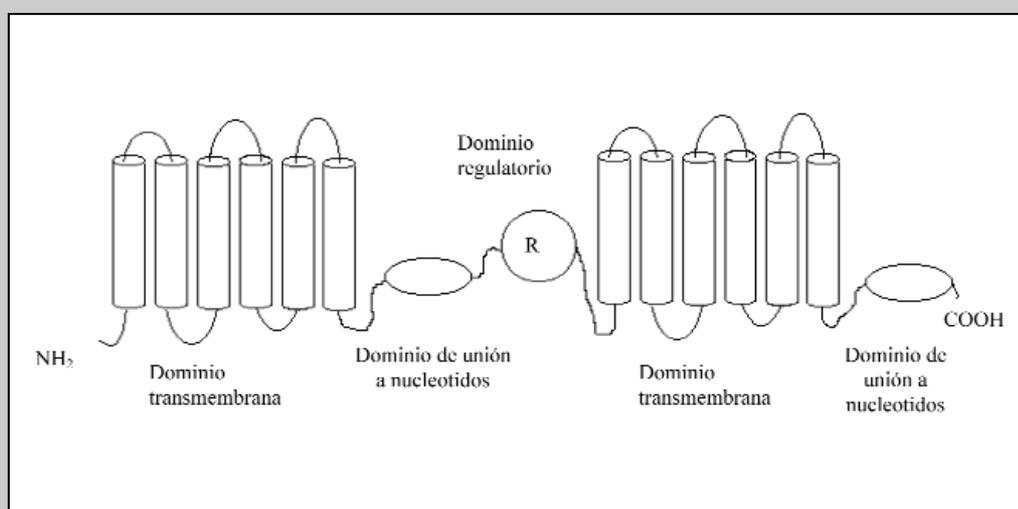
El gen CFTR es relativamente grande, tiene alrededor de 250 Kb, y comprende 27 exones.

El ARN mensajero maduro (ARNm) es de aproximadamente 6 Kb, y codifica para la glicoproteína de membrana, CFTR, de 1480 aminoácidos.

Los modelos matemáticos basados en secuencias proteicas que se utilizan para predecir la posible estructura y función de una proteína de membrana, sugieren para la proteína CFTR la siguiente conformación (*Ver Figura 2*):

- Dos dominios transmembrana, TMD1 y TMD2, que contribuyen a la formación del canal de cloruros.
- Dos dominios de unión a nucleótidos, NBF1 y NBF2, que controlan la actividad del canal a través de nucleótidos citosólicos.

Figura 2: Estructura propuesta de la proteína CFTR



Fuente: Modificado de: "Understanding how cystic fibrosis mutations cause a loss of Cl- Channel function". Shepard D.N. Ostedgaard L. Molecular medicine Today, July 1996.

- Un dominio regulatorio, R, que también controla la actividad del canal a través de su fosforilación por medio de proteína quinasa A (PKA) dependiente de AMPc, requerido para la apertura del mismo, diferencia fundamental con la familia de transportadores ABC a la que pertenece la proteína.

El modelo para la regulación de esta proteína se basa en la fosforilación del CFTR por PKA, que requiere la unión y la hidrólisis del ATP para la activación. El canal se abre y el movimiento de cloruros es regulado por su gradiente electroquímico sin que se requiera energía adicional, también regularía otros canales iónicos.

## Mutaciones del gen CFTR

La evidencia primaria que el gen CFTR estaba asociado a la FQ la proporcionó el análisis de mutaciones en dicho gen. En la actualidad se conocen más de 1.000 mutaciones relacionadas con la enfermedad. Como dijimos anteriormente, existen muchas variaciones de las frecuencias de las mutaciones en las distintas poblaciones.

La mutación más frecuente, la DF508, está presente en alrededor del 66% de los cromosomas afectados estudiados en todo el mundo y está presente en Argentina en casi un 60%. Esta frecuencia es más alta que la del resto de América Latina y levemente superior a la observada en el sur de Europa. La frecuencia en el norte de Europa oscila entre un 70 y un 80%, y en el sur es del 55%. Si bien el perfil de mutaciones en Argentina es semejante al observado en la región mediterránea, la diferencia en la frecuencia de la mutación DF508, podría deberse a una sobreestimación dada por el subdiagnóstico. Aquellos pacientes con sín-

tomas más tempranos y evidentes tienen mayor probabilidad de ser diagnosticados. Entre estos pacientes se encuentran los homocigotas y la mayoría de los compuestos heterocigotas para la mutación DF508.

Sólo alrededor de 15 mutaciones, incluyendo la DF508, tienen una frecuencia mayor al 1% a nivel mundial, y la mayoría de las más de 980 restantes son raras, algunas presentes en un solo individuo. Hay mutaciones con frecuencias localmente altas, entre los Judíos Ashkenazies, la mutación DF508 está presente en sólo el 30%, mientras que la mutación W1282X tiene una frecuencia cercana al 60%. En España, DF508 tiene una frecuencia del 48%, en el país Vasco es de 83%, Castilla de 66% y Valencia 62%, en Galicia 36% y en Navarra sólo el 33%. La mutación G542X, con una frecuencia del 8%, es muy alta en las Islas Canarias (25%) y en Murcia (20%). En España hacen falta 43 mutaciones para definir el 78% de los cromosomas afectados.

En Brasil la mutación DF508 está presente en el 53% de los cromosomas estudiados en Minas Gerais y en el 27% de los de Santa Catarina.

En Argentina la mutación DF508 está presente en el 59% de los cromosomas estudiados, la mayoría de las muestras pertenecen a la Ciudad de Buenos Aires y sus alrededores, pero en una muestra de 11 pacientes de Misiones, la frecuencia de DF508 fue del 86%.

.....  
***Al recibir entonces un informe de estudio molecular habrá que evaluarlo en función de las mutaciones analizadas, de sus frecuencias relativas y del origen poblacional del paciente.***

## Genómica

### Correlación genotipo fenotipo

Resulta de un interés particular la relación entre las diferentes mutaciones y las manifestaciones clínicas presentes en cada paciente. Podemos, siguiendo un criterio funcional, clasificar las mutaciones según el momento del camino biosintético en que se manifiesta el defecto y como se ve alterada la función de la proteína. (Ver Figura 3)

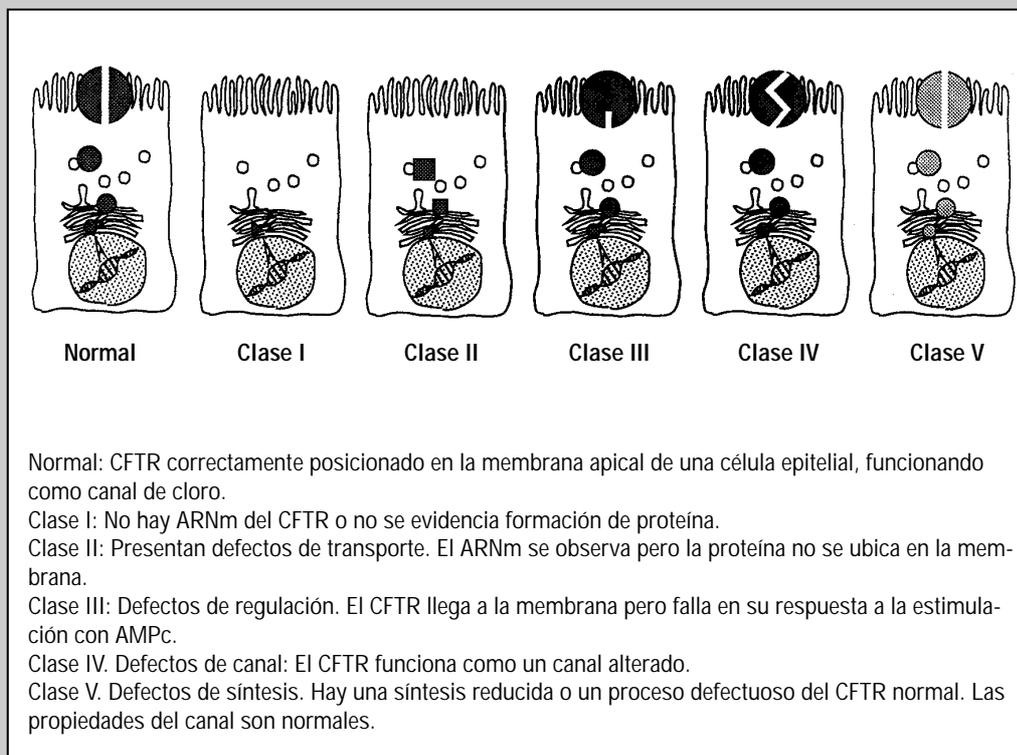
**Clase I:** son mutaciones que llevan a la producción de un ARNm muy defectuoso que es degradado rápidamente, como las que implican señales de terminación prematura y las que involucran un corrimiento del marco de lectura. Ejemplos: G542X, W1282X.

**Clase II:** mutaciones que presentan un procesamiento defectuoso de la proteína, que impide su correcta localización en la membrana celular. Presentan fallas en la maduración de la proteína, por lo que no alcanza la forma completamente glicosilada, y es degradada en el retículo endoplásmico, como es el caso de las mutaciones DF508 y N1303K.

**Clase III:** son mutaciones que alteran la regulación del CFTR como canal de cloruros. La proteína se ubica correctamente en la membrana celular, pero, pierde (G551D) o altera su funcionalidad como la mutación G551S.

**Clase IV:** afectan la conductividad del canal, generalmente involucran residuos con carga eléctrica, como la arginina. Esto

Figura 3: Consecuencias moleculares de los diferentes tipos de mutaciones del gen CFTR



**Fuente:** Wilschanski, M; Zielinski, J; et al. "Correlation of sweat chloride concentration with classes of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations". The journal of Pediatrics Volume 127, Number 5, 1995.

modifica la afinidad del canal por diferentes electrolitos. Se asocian a la conservación de la función exócrina del páncreas. Por ejemplo: R117H, R334W, R347P.

**Clase V:** destruyen o crean sitios consenso de splicing que pueden llevar a la no expresión de la proteína normal, como ocurre en el caso de la mutación 621+1G→T o a una reducción parcial de la expresión como en la mutación 3849+10Kb. C→T.

La gran variabilidad de alteraciones que puede sufrir el gen CFTR hace que el estudio de la relación entre la clase de mutación presente (genotipo) y la expresión clínica (fenotipo) sea de gran interés para los investigadores.

Existe una gran cantidad de variables que parecen influenciar en la expresión clínica de la enfermedad; si bien se ve más clara la vinculación entre la mutación y la insuficiencia pancreática exócrina, el íleo meconial parecería estar regido por genes modificadores ubicados en el cromosoma 19.

En términos generales, las mutaciones asociadas con la pérdida completa de la función del CFTR, clases I, II y III, implican una expresión fenotípica clásica de la FQ, aunque no, un peor pronóstico. El fenotipo asociado con dos mutaciones severas se manifiesta con una insuficiencia pancreática exócrina en el momento del nacimiento o a una edad temprana. Aproximadamente del 10 al 20% también tendrá íleo meconial.

El 95% de los varones será estéril por ausencia bilateral congénita de vasos deferentes. Dentro de este grupo se encuentra la mayoría de los pacientes homocigotas  $\Delta F508$  y de los compuestos heterocigotas como  $\Delta F508/G542X$  ó  $G551D/R553X$ .

La enfermedad pulmonar presenta una gran variabilidad, debida probablemente a la influencia genética y medio ambiental, los eventos infecciosos, las diferencias en el tratamiento y la frecuencia de controles médicos.

***Es muy importante la actitud del enfermo y su familia. Sin lugar a dudas la instauración del tratamiento precoz redundará en un beneficio para el paciente, ya que permitirá prevenir las complicaciones evitables.***

Los pacientes que presentan fenotipo asociado a mutaciones que conservan una actividad parcial del canal de cloruro, se caracterizan por una aparición más tardía de la insuficiencia pancreática, y generalmente, no presentan íleo meconial. Tienen menor riesgo de expresar cirrosis hepática e hipertensión portal y una edad de diagnóstico tardía.

Algunos de estos pacientes tienen mejor función pulmonar; posiblemente como reflejo de un mejor estado nutricional, mientras que otros presentan una enfermedad pulmonar sumamente severa.

Hay muchas mutaciones que, aún cuando forman complejos heterocigotas con mutaciones severas están asociadas a expresiones moderadas, con preservación de la función pancreática, valores borderline de test del sudor y edad de diagnóstico tardía como: R117H, A455E, 3849+10 Kb.C→T, R334W, R347P, 2789+5 G→A.

Los pacientes que tengan un alelo severo y otro leve generalmente tendrán suficiencia pancreática.

Las mutaciones que modifican o crean un nuevo sitio de splicing en el CFTR, producen efectos interesantes en el fenotipo. Por ejemplo, una mutación del

intrón 19, la 3849+10 Kb C→T, está asociada con test de sudor normal, suficiencia pancreática exócrina y fertilidad en hombres (no hay ausencia bilateral de vasos deferentes). Esta mutación crea un sitio de splicing parcialmente activo, y genera entre un 4% y un 8% de ARNm normal, lo que implica que hay CFTR normal pero en baja cantidad, con una funcionalidad normal de la proteína.

Un claro ejemplo está dado por el estudio de una serie de 5, 7, o 9 timidinas en el intrón 8, a los que se conoce con el nombre de IVS8 o alelos T. Las variantes 7T y 9T, se asocian con un splicing eficiente del exón 9, mientras que la variante 5T presenta un splicing ineficiente de dicho exón. El RNAm 5T resultante no tendrá el exón 9, y la proteína no será funcional. Esto afectaría de una manera diferencial a los distintos órganos involucrados, reflejando un splicing diferencial específico de cada tejido.

El caso de la mutación R117H, que reduce la actividad del canal por una falla en la conductancia, según el alelo IVS8, pueden presentar una FQ clásica o sólo ausencia bilateral congénita de conductos deferentes y las mujeres asintomáticas.

Para que esto quede más claro veamos lo que ocurre con el genotipo  $\Delta F508/R117H$ :

- Si los alelos son 7T/7T, los varones serán CABVD mientras que las mujeres pueden ser asintomáticas.
- 7T/5T (el alelo 7T sobre el mismo cromosoma que la mutación R117H) ó 5T/5T, presentan enfermedad pulmonar y generalmente suficiencia pancreática.

***El conocimiento de las mutaciones y polimorfismos presentes en cada paciente puede ser muy importante a la luz de las nuevas estrategias tera-***

***péuticas que se están desarrollando e incluyen la terapia génica y farmacológica, con el fin de reestablecer la corriente de cloruros en la célula FQ.***

## **Corrección farmacológica del procesamiento del CFTR**

Las glicoproteínas de membrana, como el CFTR, son ensambladas en el retículo endoplásmico (RE), donde comienza la glicosilación y luego es completada en el aparato de Golgi, desde donde son exportadas a la membrana plasmática por medio de vesículas.

En estudios "in vitro" se observó que, sólo el 25% del CFTR recién sintetizado migra del RE y llega a insertarse en la membrana, como una proteína madura de 180 Kda, donde funciona como un canal de cloruros dependiente de AMPc. El 75% restante aparentemente normal es degradado.

El conocimiento de la relación genotipo-fenotipo permite realizar acercamientos terapéuticos a cada clase de mutaciones en el CFTR, según sea la falla biosintética.

Ciertos amino glucósidos suprimen terminaciones prematuras del ARNm y restablecen la lectura completa de la cadena en las mutaciones de clase I.

Utilizando un modelo de ratones transgénicos FQ-G542X, se sugirió que el uso de aminoglucósidos podría reestablecer la síntesis de un CFTR funcional "in vivo".

La proteína CFTR  $\Delta F508$ , pierde la capacidad de llegar a la membrana eficientemente, pero mantiene una actividad de transporte de cloruro aunque reducida.

Dening y colaboradores observaron que al disminuir la temperatura de cultivo al

rango de 25 y 30° C, las células que expresaban CFTR  $\Delta F508$  corregían el defecto de tráfico y se restablecía el transporte de cloruro en la membrana. Este efecto puede ser mimetizado a 37° C por medio de las denominadas "chaperonas químicas", como el glicerol, pero deben usarse en altas dosis, poco prácticas "in vivo" por su alta toxicidad. Otras sustancias en estudio de menor toxicidad, son los derivados del ácido butírico y la curcumina.

Las mutaciones de clase III, mantienen una respuesta reducida al ATP por lo que se están estudiando moléculas que alteren su interacción y poder así restablecer la actividad de transporte.

Muchas de las mutaciones de clase IV ocurren en la región del CFTR donde se forma el poro del canal como la mutación R347P que afecta la velocidad de flujo de cloruros mientras que las mutaciones R117H y P574H presentan una reducción en el tiempo de apertura del canal. Se están estudiando drogas que puedan estimular la conducción de cloruros.

Las mutaciones de clase V ocurren a nivel del promotor del gen y están asociadas a fenotipos leves, como por ejemplo a ausencia bilateral congénita de vasos deferentes. Se estudia el uso de fármacos que aumenten la producción de ARNm del CFTR.

## La Terapia Génica como herramienta terapéutica para FQ

Basándose en el hecho de que los individuos heterocigotas FQ son fenotípicamente

**normales, es lógico pensar que la introducción del gen CFTR normal debería restablecer la función de la proteína CFTR.**

La terapia génica permite la transferencia de un gen activo a una célula huésped y requiere no sólo la introducción de secuencias de ADN foráneas, sino también una expresión en forma estable y regulada en la célula huésped.

Un punto muy importante en el desarrollo de esta terapia, es determinar a qué células se llevará la información genética y cuál será el vector. La mayoría de los vectores en terapia génica están basados en virus modificados de tal manera que no presenten toxicidad o que ésta sea mínima. Deben poseer una acción prolongada, para que disminuya la frecuencia de administración y la respuesta inmune.

Se utilizan como vectores los retrovirus, los adenovirus, que naturalmente infectan al tracto respiratorio y gastrointestinal de humanos, los virus asociados a adenovirus, que presentan un riesgo muy alto de generar mutaciones ya que pueden integrarse en sitios al azar en el genoma, aunque no se han descrito respuestas inmunogénicas, inflamatorias ni neoplásicas.

También se utilizan vectores no virales como los liposomas catiónicos que entran a la célula por endocitosis, promoviendo la liberación del plásmido en el citoplasma. Al no integrarse en el genoma del huésped, puede perderse.

# Ejercicio

# 1

### Identifique Verdadero o Falso en los siguientes enunciados

1. La fibrosis quística es una enfermedad hereditaria con un patrón de herencia autosómica dominante.

V       F

2. Una pareja de portadores tiene para cada gestación un 25% de probabilidades de tener un hijo afectado de FQ.

V       F

3. En ausencia de la mutación DF508 se puede descartar FQ.

V       F

4. La primera manifestación de la patología es el íleo meconial que ocurre en el 60% de los niños afectados.

V       F

5. Si un paciente presenta dos test del sudor con valores superiores a 60 mmol/l de Cl y de Na y un cuadro de diarreas sin manifestaciones pulmonares, debo pensar que estoy frente a un paciente FQ.

V       F

6. La principal causa de muerte relacionada a FQ es la enfermedad pulmonar.

V       F

### Defina los siguientes conceptos

7. Íleo meconial

.....  
.....  
.....

8. Genotipo

.....  
.....  
.....

9. Fenotipo

.....  
.....  
.....

10. Mutación

.....  
.....  
.....



**Analice y resuelva las siguientes situaciones clínicas**

*¿Qué actitud terapéutica tomaría frente a las siguientes situaciones en pacientes FQ?*

11. Primer cultivo positivo de secreciones respiratorias, para *Pseudomonas aeruginosa*.

.....  
.....  
.....

12. Obstrucción intestinal de más de 3 días.

.....  
.....  
.....

13. Elevación de las transaminasas hepáticas.

.....  
.....  
.....

14. Paciente con fiebre intermitente, disminución del progreso de peso, incremento de tos y de secreciones respiratorias.

.....  
.....  
.....

15. Ante la sospecha de FQ ¿qué estudios pediría para su confirmación?

.....  
.....  
.....

*¿Qué tratamiento o conducta instituiría ante:*

16. Un paciente FQ con expresión completa?

.....  
.....  
.....

17. Un niño con infecciones respiratorias a repetición y TIR negativo?

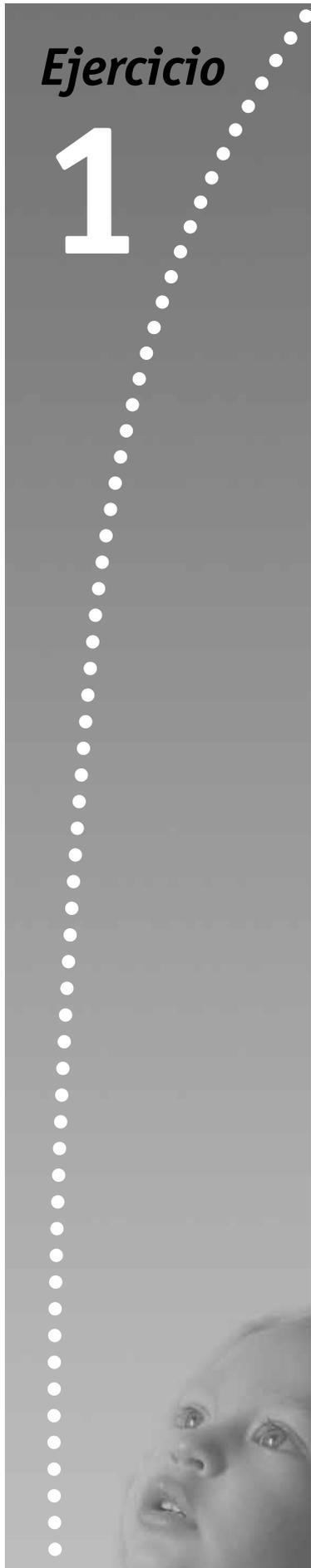
.....  
.....  
.....

18. Un niño con TIR positivo, test del sudor y mutación DF508 negativos?

.....  
.....  
.....

**Ejercicio**

**1**



## Conclusión

Para finalizar el capítulo, nos interesa destacar algunos conceptos útiles para los pediatras.

La FQ es una enfermedad severa que implica un fuerte acortamiento en la expectativa de vida de quien la padece.

Tiene una presentación muy variable en cuanto al momento de aparición y las características sintomatológicas. Los signos iniciales pueden pasar inadvertidos en medios con poca experiencia o sin programas de rastreo poblacional.

Especialmente en el manejo de la enfermedad pulmonar, la prevención de las complicaciones es muy importante (medicación, fisioterapia respiratoria, ejercicios físicos).

Es importante valorar los beneficios de la pesquisa neonatal ya que la detección precoz puede mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Los avances que se han llevado a cabo en el terreno de la terapia génica nos llevan a pensar que, en un futuro, esta terapia podría ser la solución para enfermedades genéticas, pero todavía hay varios problemas a resolver como definir los mecanismos fisiopatológicos que llevan a la enfermedad o los sitios ideales a los que serán transfectados los vectores de manera más eficiente. Habría que enfocar los esfuerzos en determinar como superar las barreras que dificultan una alta expresión de los transgenes, para lograr de esta manera hacer realidad la esperanza.

## Lectura Recomendada

1. Pivetta OH, Luna MC, Granados PA, Cafferata EG. Capítulo 23: Enfermedad fibroquística del páncreas, 1997 pág 190-221. En: Gastroenterología en clínica pediátrica. Emiliani RA. Kliczkowski publisher, Asppan 1ª ed.
2. Boat TB. Capítulo 416: Fibrosis quística, 2000 pág 1439-52. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson H B. Nelson Tratado de pediatría. Volumen 2 16ª ed. McGraw-Hill Interamericana.
3. Pivetta OH, Luna MC, Granados PA. Capítulo 2: Genética, 2004 pág 5-14. En: Segal E, Fernandez A, Rentería F. Fibrosis Quística.
4. Pivetta OH, Cafferata E. Capítulo 10.11: Expectativas para el nuevo milenio, 2004 pág 189-95. En: Segal E, Fernández A, Rentería F. Fibrosis Quística.

## Clave de respuesta

1. **Falso**
2. **Verdadero**
3. **Falso**
4. **Falso**
5. **Verdadero**
6. **Verdadero**
7. **Íleo meconial:** obstrucción intestinal en el momento del nacimiento que obedece al espesamiento del meconio.
8. **Genotipo:** son los genes presentes en un individuo, se expresen o no.
9. **Fenotipo:** es la expresión de los genes presentes en el genotipo.
10. **Mutación:** es una alteración en la secuencia de ADN de un individuo.
11. Se trata durante 3 meses, en principio con ciprofloxacina oral y colistín o tobramicina inhalada.
12. Primero se debe verificar la dosificación de las enzimas pancreáticas, se debe introducir un cambio en la dieta y administrar N-acetilcisteína al 20%
13. Repetir la determinación y considerar la administración de ácido ursodesoxicólico.
14. Intensificar el tratamiento antibiótico, en general se aplica un tratamiento intravenoso según la sensibilidad bacteriana durante 15 días, kinesioterapia respiratoria y apoyo nutricional.
15. Si la sospecha es debida a sintomatología sugestiva se debe pedir test del sudor, prueba de insuficiencia pancreática y estudio molecular.
16. El tratamiento es sintomático de la infección pulmonar presente mediante nebulizaciones, kinesioterapia respiratoria y antibioticoterapia.  
La insuficiencia pancreática exócrina se maneja mediante la implementación de una dieta suficiente, adecuada, completa y armónica. Suplemento enzimático, vitamínico y nutricional.  
Se debe controlar otras expresiones menos frecuentes como la patología hepática, e insuficiencias vitamínicas liposolubles. Realizar asesoramiento genético a la familia y encarar la educación familiar.
17. Se debe solicitar el test del sudor.
18. Se debe repetir el test del sudor una vez al año por lo menos hasta los cinco años de edad.

