

SERIE: FIBROSIS QUISTICA  
INVITADO ESPECIAL

## Fibrosis quística en neonatos y lactantes\*

Caro Minasian, Angela McCullagh, Andrew Bush

Departamento de Medicina Respiratoria Pediátrica  
Imperial College Royal Brompton Hospital, Reino Unido

### Resumen

La Fibrosis Quística (FQ) es un trastorno autosómico recesivo común caracterizado por infección broncopulmonar crónica, insuficiencia pancreática y con posterioridad otras complicaciones multisistémicas. La mayoría de los niños son diagnosticados antes de la edad escolar. Se revisa la fisiopatología, las manifestaciones de la FQ hasta la edad escolar y el uso adecuado de pruebas diagnósticas. El tratamiento debe ser supervisado por un centro especializado. Existen novedades en técnicas de monitoreo en los años preescolares, incluyendo tomografía, broncoscopia e índices de mezcla de gases. Avances recientes en el conocimiento de la biología molecular de la FQ mantienen la esperanza de terapias específicas que puedan revertir el defecto subyacente que causa la muerte por enfermedad pulmonar en FQ.

**Palabras Claves:** Fibrosis quística; íleo meconial, detección, lactantes  
Neumol Pediatr 2006; 1(1): 14-20

### INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad hereditaria más común en la población blanca. Se hereda como trastorno recesivo autosómico y lleva a infección broncopulmonar crónica, insuficiencia pancreática y con el tiempo, otras complicaciones multisistémicas que incluyen cirrosis macronodular, diabetes y osteopenia. El defecto fundamental es la función reducida o ausente de una proteína, el regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), codificado en el brazo largo del cromosoma 7. La prevalencia varía entre 1 en 2000 (Irlanda) y uno en cerca de 500.000 (Japón) [1,2]. La enfermedad se puede encontrar en prácticamente todos los grupos étnicos. La presentación se puede dar en cualquier estadio, desde el nivel prenatal hasta edades muy avanzadas y las complejidades del manejo abarcan la mayoría de los sistemas orgánicos. Esta revisión se centra exclusivamente en los aspectos de la enfermedad que son relevantes para neonatos y lactantes. El pronóstico ha mejorado notoriamente; la supervivencia mediana para neonatos a partir de la década de los 90 se estima en 40 años [3]. Para información sobre otros aspectos de la FQ, consultar las referencias estándar [2].

### FISIOPATOLOGÍA DE LA FIBROSIS QUISTICA

#### Biología molecular

El CFTR experimenta procesos complejos entre la traducción

y la aparición de la proteína funcional madura en la membrana celular apical. Se han descrito cinco clases de mutaciones CFTR [4], las que tienen importancia en el pronóstico (Tabla 1) [5]. Además, existe interés en terapias moleculares específicas por clase, por ejemplo utilizando aminoglucósidos para evitar un codón de detención prematura [6] y fenilbutirato de sodio para transportar la mutación CFTR más común en etnias blancas,  $\Delta F508$  (una mutación clase 2), hasta la membrana celular apical [7]. Las mutaciones severas, normalmente asociadas a insuficiencia pancreática, son clases 1-3. Los heterocigotos compuestos para una mutación leve y severa tienen en general un fenotipo clínico leve. Aunque existe una correlación razonable entre estado del páncreas y genotipo, la relación entre severidad de la enfermedad pulmonar y genotipo es mucho menos clara.

#### Fisiopatología

El CFTR tiene muchas funciones (Tabla 2) [8] de las cuales la mejor estudiada es su función como canal de cloro. No están claros los mecanismos precisos mediante los cuales la disfunción CFTR produce enfermedad pulmonar en FQ. Se han propuesto una serie de hipótesis y actualmente la que gana terreno es la del "volumen bajo". La evidencia ha sido reunida en otra parte [9] pero en síntesis se piensa que la hiperabsorción de sodio y agua, secundario a sobreactividad del canal de sodio ENaC, lleva a una reducción en el espesor de la capa de líquido extracelular, alteración de la función ciliar y falla del clearance de microorganismos que deriva en infección crónica. Como respaldo a esta hipótesis se encuentra una publicación reciente que desarrolló un modelo muy realista de enfermedad pulmonar en FQ en un ratón que

\*Tomado de Early Human Development (2005) 81, 997-1004  
Correspondencia: Andrew Bush. Department of Paediatric Respiratory Medicine, Royal Brompton Hospital, London, UK.  
E-mail a.bush@rbh.nthames.nhs.uk

Tabla 1. Clase de mutación CFTR

Clase mutación	Naturaleza del defecto	Ejemplo de genotipo
Clase 1	No hay síntesis	Sin sentido, G542X, 394delTT
Clase 2	Bloqueo del proceso	delta F508
Clase 3	Bloqueo en la regulación	G551D
Clase 4	Conductancia alterada	R117H
Clase 5	Síntesis reducida	A455E, 3849 + 10 kbC → T

Tabla 2. Funciones probables del CFTR

Transporte de Cl <sup>-</sup> , HCO <sub>3</sub> <sup>+</sup> Regulación de otros canal iónicos, especialmente ENaC Control del pH extracelular Acidificación intravesicular Circulación endocítica Regulación de Aquaporin-3	Apoptosis epitelial <i>Pseudomonas aeruginosa</i> unión e internalización Comunicación empalmes Regulación de Ca <sup>++</sup> Espesor capa líquido extracelular	Transporte de glutatión Sulfatación de mucus aumentada, sialilación disminuida Actividad de NFκB Producción de quimioquinas Blanqueamiento dental (ratones)
--	--	---

sobreexpresaba la subunidad β del canal de sodio epitelial, ENaC [10].

No hay duda de que los dos componentes principales de la enfermedad de la vía aérea en FQ son la infección crónica con una gama relativamente reducida de patógenos (*Staphylococcus aureus* y bacilos Gram negativos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*), y una pronunciada respuesta inflamatoria del huésped. Los neutrófilos experimentan necrosis dentro del lumen de la vía aérea, ya que se piensa que las cantidades totales sobrepasan los mecanismos de apoptosis fisiológica. Esto se traduce en la liberación de mediadores de daño tisular, como la neutrófilo elastasa. Lo que no está claro es la relación entre infección e inflamación. Existen cuatro hipótesis abiertas actuales que describen la relación, no todas necesaria y mutuamente excluyentes. La primera es que la vía aérea en FQ es en sí proinflamatoria, incluso en ausencia de infección; esto se basa en parte en estudios de traqueas fetales humanas con FQ colocadas en ratones inmunosuprimidos [11]. La segunda es que la vía aérea en FQ tiene una respuesta inflamatoria excesiva a una carga de infección dada [12], con evidencia que incluye una mayor cantidad de neutrófilos en la vía aérea por bacteria en FQ comparado con otras enfermedades caracterizadas por sepsis bronquial crónica. La tercera hipótesis es que el problema es la falla en la resolución de la inflamación debido a la deficiencia de interleuquina (IL)-10 [13] o falla en la vía de la lipoxina [14]. Finalmente, nuestro grupo ha sugerido que si se permite la mayor unión epitelial de las bacterias, particularmente *P. aeruginosa* [15] entonces la respuesta inflamatoria por bacteria unida es normal [16].

Recientemente se han informado nuevos datos que involucran a la IL-10 en enfermedad pulmonar en FQ precoz [17]. Se comparó el efecto del lipopolisacárido (LPS)

intratraqueal en ratones narcotizados con FQ comparado con un animal narcotizado con IL-10. El uso de LPS se propuso eliminar cualquier efecto de confusión posible de diferenciar adherencia bacteriana epitelial entre los dos modelos. Comparado con el tipo natural, ambos narcotizados mostraron una inflamación neutrofilica mayor, un consumo más prolongado de I-kB y producción de NF-κB, y una producción más intensa de las citoquinas TNFα, IL-1β y MIP-2. Estos cambios fueron anulados en el ratón con FQ mediante el tratamiento con IL-10, indicando que podría ser un blanco útil en enfermedad humana.

Finalmente, se informaron los efectos de las distintas clases de mutaciones del CFTR en la respuesta inflamatoria en ratones [18]. Se estudiaron cuatro mutaciones (R117H, S489X, Y122X, ΔF508), y los ratones fueron infectados con *Pseudomonas aeruginosa* conteniendo perlas de agarosa. Los niveles en el lavado broncoalveolar (LBA) de las citoquinas TNFα, IL-1β, IL-6 y MIP-2, quimioattractores de keratinocitos, y los eicosanoides PGE2 y LTB4 no se encontraron esencialmente distintos entre las cepas. Esta falta de diferencia sugiere claramente que la respuesta inflamatoria disregulada en FQ no está relacionada con el defecto CFTR subyacente, pero es una respuesta secundaria a infección crónica y prolongada.

## PRESENTACIÓN DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

### Presentación prenatal

Las pruebas prenatales para detectar FQ no son habituales. Muchos padres con un niño con FQ optarán por el diagnóstico prenatal en un embarazo posterior, utilizando muestras de vello coriónico a las 10-12 semanas. La pareja cambiará de

Tabla 3. Presentación de fibrosis quística por grupo etario

Grupo etario	Condición manifestada
Prenatal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muestra de vello coriónico</li> <li>• Diagnóstico de perforación intestinal por ultrasonido</li> <li>• Intestino hiperecogénico fetal<sup>a</sup></li> </ul>
Neonatos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obstrucción intestinal (íleo meconial<sup>b</sup>, atresia intestinal)</li> <li>• Enfermedad hemorrágica del recién nacido</li> <li>• Ictericia prolongada</li> <li>• Detección (nivel poblacional o hermanos ya afectados)</li> <li>• Tránsito de meconio retardado</li> </ul>
Lactancia y niñez	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciones respiratorias recurrentes</li> <li>• Diarrea y retardo del crecimiento</li> <li>• Prolapso rectal</li> <li>• Pólipos nasales</li> <li>• Pancreatitis aguda</li> <li>• Hipertensión portal y hemorragia variceal</li> <li>• Síndrome Pseudo-Bartter, anomalía electrolítica</li> <li>• Hipoproteinemia y edema</li> <li>• Detección debido a diagnóstico de FQ en un hermano/pariente</li> </ul>

<sup>a</sup> La mayoría de los fetos con intestino hiperecogénico son normales; cerca del 6% tiene una trisomía y el 4% FQ.

<sup>b</sup> Observar que el íleo meconial puede estar presente en lactantes con suficiencia pancreática con FQ, y en raras ocasiones en aquellos sin FQ.

opinión y decidirá no proceder con el término del embarazo. La otra forma de detectar una posible FQ prenatal es por uno o dos resultados de ultrasonografía fetal. Primero, se puede observar intestino hiperecogénico; la mayoría de los fetos con esta característica son normales; cerca del 6% tiene una trisomía y el 4% FQ, con un porcentaje de hallazgos superior en aquellos con intestino más ecogénico [19]. Sería recomendable un umbral bajo para pruebas postnatales para detección de FQ en lactantes con intestino hiperecogénico y un cariotipo normal. Segundo, se pueden detectar signos de perforación intestinal intrauterina secundaria a íleo meconial. En este contexto y en el postnatal, cabe destacar que el íleo meconial se puede observar en lactantes con suficiencia pancreática con FQ, y en forma muy rara en aquellos sin FQ [20]. Las pruebas confirmatorias del diagnóstico son obligatorias (Tabla 3).

#### Presentación en neonatos

La manifestación clásica es con distensión abdominal y vómito de bilis debido a obstrucción intestinal neonatal. Siempre debe suponerse que el vómito de bilis en un neonato se debe a una condición grave y obliga a una investigación inmediata. La radiografía abdominal puede mostrar asas intestinales distendidas o un abdomen casi libre de gases. El enema con Gastrografin puede aliviar la obstrucción, pero algunos lactantes requieren cirugía e incluso resección intestinal. La cirugía puede producir complicaciones de largo plazo. En zonas donde existe una detección rutinaria (a continuación) o si el neonato tiene un hermano afectado, el diagnóstico se realizará en el lactante libre de síntomas. Algunos neonatos manifiestan enfermedad hemorrágica del recién nacido; la

hemorragia cerebral ha sido descrita como una característica presente en FQ [21]. La ictericia prolongada normalmente no es más que la consecuencia de la lactancia materna; sin embargo, la FQ se puede presentar de esta forma. Esta manifestación no se relaciona con enfermedad hepática colestásica posterior en FQ, y lo normal es la recuperación de la función hepática normal. Finalmente, el retardo prolongado en el tránsito de meconio debería sugerir un diagnóstico de FQ.

#### Presentación en lactancia o niñez

La infección torácica recurrente y/o retardo del crecimiento normalmente sugieren un diagnóstico. Sin embargo, el 15% de los neonatos puede estar creciendo al momento de manifestarse, y una buena condición nutricional no debe disuadir al médico de realizar una prueba de sudor. El prolapso rectal se puede dar en FQ sin evidencia clínica obvia de esteatorrea, que es en cualquier caso difícil de diagnosticar simplemente por observación de las heces. Una vez excluidas las anomalías anatómicas obvias, uno de cada seis casos de prolapso rectal en la niñez se debe a FQ [22]. A diferencia de los adultos, en que el asma sensible a aspirina es una causa mucho más común de pólipos nasales, los niños con pólipos casi siempre tienen FQ. La enfermedad hepática como una característica presente en FQ suele ser un hallazgo aleatorio de agrandamiento del hígado y/o bazo, o hemorragia variceal; la presentación con falla hepatocelular es muy rara. La hipoalbuminemia en este grupo etario se debe normalmente a síndrome nefrótico. Se debe realizar una prueba de sudor en todo niño con edema sin albuminuria. La pancreatitis aguda es habitualmente sólo una característica de los niños con suficiencia pancreática. Finalmente, el desequilibrio

**Tabla 2. Condiciones que se caracterizan por concentraciones elevadas de electrolitos en sudor**

Fibrosis quística□	Artefacto (prueba de sudor mal realizada)
Insuficiencia suprarrenal no tratada□	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
Enfermedad por depósito de glucógeno tipo I □	Fucosidosis
Diabetes nefrogénica insípida□	Hipotiroidismo□
Malnutrición□	Displasia ectodérmica□
Panhipopituitarismo□	Mucopolisacaridosis

En la mayoría de los casos, la confusión con FQ es muy improbable

electrolítico (hiponatremia, hipocalemia y especialmente hipocloremia), en particular sin causa obvia, o deshidratación suficiente para requerir reanimación intravenosa, siempre debe sugerir el diagnóstico de FQ.

### EL DIAGNÓSTICO

La gran mayoría de los pacientes con FQ puede ser diagnosticada con una prueba de sudor (98% de 19.992 en el USA CF Foundation Registry) [23]. La mayoría de aquellos incluso con un diagnóstico tardío y FQ atípica tienen una prueba de sudor anormal [24]. En algunos pacientes, especialmente con una mutación que origina un fenotipo clínico leve o atípico, se pueden requerir pruebas más sofisticadas. Para estos pacientes muy raros y atípicos, un reciente documento de Consenso entrega una guía de criterios diagnósticos [25]. Sin embargo, la mayor dificultad no es con frecuencia la confirmación del diagnóstico, sino que considerarlo dentro de un contexto adecuado.

### Prueba de sudor

Es fundamental que la prueba la realice alguien experimentado. Se han publicado pautas detalladas [www.acb.-org.uk/Guidelines/sweat.htm]. Las técnicas incluyen la clásica iontoforesis con pilocarpina de Gibson y Cooke, y recientemente la recolección Macroduct. Para establecer el diagnóstico, las pruebas se deben realizar en duplicado; un resultado inequívocamente anormal es [cloro] en sudor > 60 mmol, y [sodio] < [cloro]. [Sodio] en sudor por sí sola no debe ser confiable como prueba diagnóstica. Una [cloro] en sudor < 40 mmol es normal, y las concentraciones intermedias son ambiguas. Sin embargo, cabe destacar que los recién nacidos tienen una [cloro] media mucho más baja, y una [cloro] de 39 mmol/L está a 6 desviaciones estándar de la media [26], por lo que no debe aceptarse fácilmente como normal. Existen además casos indiscutibles de FQ con electrolitos normales, y la prueba de sudor siempre debe ser interpretada a la luz del cuadro clínico completo. Existen algunas condiciones raras (Tabla 4) que también producen elevación de la concentración de electrolitos en sudor, pero no son habitualmente una consideración diagnóstica seria en la práctica; las causas más importantes de confusión son pruebas de sudor realizadas por alguien sin experiencia, y eczema cutáneo, que puede dificultar la recolección. Se han informado falsos negativos en la prueba de sudor en niños con FQ y malnutrición severa.

### Pruebas genéticas

Se han informado más de 1300 mutaciones causantes de FQ distintas. Las pruebas para todas no es actualmente un método práctico, aunque algunos laboratorios secuencian el gen CFTR completo. Según cifras de Estados Unidos, el 74% de los detectados tenían un genotipo diagnóstico [23]. Por lo tanto, el análisis de ADN puede confirmar el diagnóstico si se encuentran dos mutaciones, pero no excluirlo. Se han descrito casos atípicos de FQ con secuenciación génica CFTR completamente normal [27]; esto refleja probablemente una mutación en un gen para una proteína que participa en el procesamiento intracelular complejo del CFTR, o una proteína con la que interactúa en la superficie celular.

Para el neonatólogo, las pruebas genéticas son el método diagnóstico de elección para efectuar o excluir el diagnóstico para una pareja que ya tiene un niño con FQ, y que rechaza el diagnóstico prenatal del embarazo en curso. Si las mutaciones en los padres portadores son conocidas, el diagnóstico del neonato es fácil. Se pueden usar análisis de afinidad para el diagnóstico si la pareja ya ha tenido un niño afectado, incluso si las mutaciones reales son desconocidas. Se debe tomar una muestra de sangre de cordón inmediatamente después del nacimiento y enviarse para las pruebas genéticas; este procedimiento es preferible a la difícil tarea de realizar una prueba de sudor en un recién nacido. Dado que lo único que se puede garantizar respecto al nacimiento del bebé es que la madre estará presente, se debe entregar a la madre una botella de muestra adecuada y una indicación por escrito al acudir a la sala de parto.

### Diferencias en potenciales nasales

La diferencia anormal de potenciales a través de las superficies mucosales se puede medir pasando un catéter blando bajo el turbinado inferior, conectándolo a un electrodo colocado sobre la piel escoriada del antebrazo. Los valores normales van de 0 a -30 mv, el rango FQ menor a -34 mmol. La prueba no es confiable si el paciente tiene una infección del tracto respiratorio superior o tiene rinitis crónica. El diagnóstico puede afinarse más al perfundir la nariz con soluciones de amilorida para bloquear el transporte de sodio, e isoprenalina/cloro bajo para estimular el CFTR [28]. Los potenciales nasales requieren gran experiencia si se desean resultados exactos. Esta prueba se puede realizar en lactantes, pero solamente en centros suprarregionales; en la práctica clínica casi nunca es necesaria.

### Pruebas adicionales

Determinar el estado de la función pancreática exocrina es probablemente la prueba más útil en el periodo neonatal. Otras investigaciones como la TCAR de tórax o senos, y la broncoscopia, son parte de la determinación del diagnóstico difícil en el niño mayor. En la práctica, la prueba más simple es determinar niveles de elastasa fecal humana en una muestra pequeña de heces [29]; se debe tener cuidado con la interpretación en lactantes; la elastasa fecal alcanza niveles normales el día 3 en neonatos de término y 2 semanas en lactantes nacidos antes de las 28 semanas de gestación [30]. La tripsina inmunorreactiva fecal, que es útil como parte de los programas de detección (a continuación) resulta muy poco confiable para usarse como prueba diagnóstica en un niño en particular. Si el neonatólogo sospecha FQ, se deben realizar otras pruebas (anterior).

### Detección

A nivel mundial, existen muchos programas de detección de FQ que usan la mancha de sangre de la tarjeta Guthrie, medición de tripsina inmunorreactiva y a veces mutaciones CFTR comunes. Los resultados de la detección necesitan en general ser confirmados con una prueba de sudor, a menos que se identifiquen dos mutaciones (por ejemplo,  $\Delta F508$ ) productoras de FQ. En el Reino Unido, la detección universal ha sido promisoria, pero hasta el momento no se ha comunicado. Los protocolos para la detección y comunicación del diagnóstico se encuentran actualmente en revisión. Se han propuesto pautas para el manejo de enfermedad pulmonar con FQ precoz [31,32]. Muchos aspectos no están basados en la evidencia. Se espera en caso de incorporar la detección universal, el desarrollo de un programa de investigación que permitirá obtener respuestas a importantes preguntas terapéuticas. También cabe destacar que los casos raros de FQ inevitablemente escapan al proceso de detección, ya que sólo se identificará una cantidad limitada de mutaciones, y deberá continuarse la determinación diagnóstica en los años venideros.

### Importancia del diagnóstico precoz

Existe un solo ensayo controlado y randomizado de detección de FQ, en Wisconsin, Estados Unidos [33]. El ensayo ha sido criticado por ofrecer atención respiratoria subóptima a algunos de los participantes a lo menos, los que fueron diagnosticados por detección neonatal; cualquiera sea la razón, podrían no mostrar evidencia de beneficio respiratorio para un diagnóstico precoz, a diferencia de otros grupos que usan controles históricos [34,35]. Sin embargo, el peso de la evidencia está en favor de los beneficios de realizar un diagnóstico sin retardo. Se han publicado protocolos de tratamiento; lamentablemente, muchas de las propuestas no se basan en la evidencia.

### PROBLEMAS RESPIRATORIOS

Aunque los lactantes con FQ nacen con pulmones prácticamente normales, es indudable que la inflamación y las infecciones crónicas emergen rápidamente [36,37]. Hemos observado que al diagnóstico, los lactantes no detectados presentan evidencia de obstrucción al flujo aéreo, el que no mejora durante seis meses de terapia intensiva en centros especializados [38-40]. El grado de obstrucción al flujo aéreo fue igual incluso en aquellos lactantes que no tenían evidencia de enfermedad respiratoria. Otro grupo tuvo seguimiento de la función pulmonar durante los años preescolares, sin mejoría con terapia [41]. Esto implica (pero no demuestra) que el establecimiento precoz de terapias respiratorias puede ser beneficioso, y que el lactante con FQ no tratada, independiente de la presencia de síntomas y signos respiratorios, podría sufrir de daño a la vía aérea por inflamación e infecciones no tratadas.

El tratamiento de las complicaciones respiratorias de la FQ ha sido comentado en detalle en textos estándar. La función de los antibióticos anti estafilococo profilácticos es controversial [42]. Lo que es indiscutible es que la infección debe ser detectada en forma precoz y tratada de manera agresiva. Esto es particularmente cierto para la aislación de *Pseudomonas aeruginosa*, que se debe tratar con combinaciones de antibióticos orales y endovenosos, además de antibióticos nebulizados [43]. El reflujo gastroesofágico también se debe identificar y tratar. Los broncodilatadores y esteroides inhalados sólo se deben usar cuando existe una definición clara y evidencia inequívoca de beneficios. Se ha recomendado el uso de rhDNasa para el tratamiento precoz de la FQ, pero no es una práctica estándar en el Reino Unido [44].

### PROBLEMAS NUTRICIONALES

El seguimiento del estudio de Wisconsin mostró que los niños en quienes se postergó el tratamiento tuvieron problemas nutricionales a la edad de 10 años en comparación a aquellos cuyos padres recibieron el diagnóstico inmediatamente. Especialmente preocupante fue que aquellos niños con tratamiento diferido, y aquellos que tenían niveles séricos bajos de vitamina E, evidenciaron retardo neurocognitivo a la misma edad [45]. En la actualidad, evitar la deprivación nutricional en el momento del crecimiento encefálico más rápido es la razón más poderosa para efectuar la detección.

La terapia estándar precoz consiste en indicar terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas y suplementos de vitaminas liposolubles. Las enzimas se deben indicar una vez confirmada la insuficiencia pancreática, o incluso mientras se esperan los resultados de laboratorio si la insuficiencia pancreática se debe probablemente a genotipo o historia clínica. No existe un preparado vitamínico ideal, pero la mayoría usa preparados estándar como Dalavit o Abidec. Se puede estimular la lactancia materna, pues no existe diferencia en el aumento de peso entre lactantes FQ alimentados con fórmula y con leche materna [46]. Al dejar de amamantar, se debe promover una dieta rica en grasas.

## ATENCIÓN EN CENTROS MÉDICOS

No existen ensayos controlados randomizados de atención en centros FQ especializados versus atención rutinaria en un hospital local. Sin embargo, se acepta en general que la derivación precoz a una clínica de FQ ofrece la esperanza de una respuesta mejor, lo que debería ser una práctica habitual. Un estudio observacional mostró que adultos con FQ que habían sido atendidos en una clínica pediátrica especializada y luego en una clínica de adultos tuvieron mejor función pulmonar y estado nutricional que aquellos que recibieron toda o parte de la atención lejos de dicho centro [47].

## NUEVAS HERRAMIENTAS DE MONITOREO EN EL NIÑO PREESCOLAR

Los años preescolares han sido tradicionalmente el período en que es muy difícil monitorear a los niños; por ejemplo, las pruebas de función pulmonar son difíciles ya que el niño pequeño es demasiado grande para sedarlo y demasiado joven para cooperar activamente con las mediciones. Recientemente, las herramientas tradicionales de cultivo de la vía aérea superior, CXR y oximetría de pulso han sido complementadas con broncoscopia con fibra óptica y lavado broncoalveolar [37,48], tomografía de alta resolución [en 49-51] y técnicas fisiológicas detalladas como los índices de mezcla de gases como medición de función de la vía aérea distal [52,53]. El lector interesado puede consultar en otro lugar por información más completa sobre el rol de estas técnicas [54].

## FQ: EL FUTURO

Ya han sido comentadas las posibilidades de una terapia genotipo-específica. Otras áreas de investigación terapéutica que están bajo desarrollo, al menos para enfermedad pulmonar en FQ, incluyen terapia genética que utiliza vectores virales o liposomales [55], y terapia con células madre [56]. Es probable que estas terapias funcionen mejor antes de que el niño experimente daño pulmonar severo, destacando la necesidad del diagnóstico precoz, de preferencia mediante detección. Sin embargo, hasta el momento estas terapias son para el mediano plazo en el mejor de los casos; sin embargo, debemos asegurarnos que los niños reciban los beneficios de las terapias establecidas, estando alertas para diagnosticar y verificando la derivación oportuna a un centro especializado para todos los niños afectados.

## CONCLUSIONES

La FQ es una condición importante y común, que se manifiesta principal pero no exclusivamente antes de la edad escolar. Es fundamental recordar las manifestaciones iniciales de la FQ en este grupo etario, y tener un bajo umbral para realizar una prueba de sudor. El diagnóstico precoz ofrece la posibilidad de aplicar la terapia antes de producirse daño pulmonar. Se han evaluado nuevas herramientas de monitoreo, y actualmente la esperanza radica en un tratamiento curativo específico en lugar de simples terapias reactivas puntuales.

## REFERENCIAS

- [1] Bush A. Cystic fibrosis. European lung white book. Publ European Respiratory Society; 2003. p. 89–95.
- [2] Lewis PA. The epidemiology of cystic fibrosis. In: Hodson M, Geddes DM, editors. Cystic fibrosis, 2nd Edition. Publ Arnold;2000. p. 13–25.
- [3] Elborn JS, Shale DJ, Britton JR. Cystic fibrosis: current survival and population estimates to the year 2000. *Thorax* 1991;46:881–5.
- [4] Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 1993; 73:1251–4.
- [5] McKone FF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003;361:1671–6.
- [6] Wilschanski M, Yahav Y, Yaacov Y, Blau H, Bentur L, Rivlin J, et al. Gentamicin-induced correction of CFTR function in patients with cystic fibrosis and CFTR stop mutations. *N Engl J Med* 2003;349:1433–41.
- [7] Rubinstein RC, Zeitlin PL. A pilot clinical trial of oral sodium 4-phenylbutyrate (Buphenyl) in deltaF508-homozygous cystic fibrosis patients: partial restoration of nasal epithelial CFTR function. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:484–90.
- [8] Widdicombe JH. Yet another function for the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;22:11–4.
- [9] Boucher RC. New concepts of cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J* 2004;23:146–58.
- [10] Mall M, Grubb BR, Harkema JR, O'Neal WK, Boucher RC. Increased airway epithelial Na<sup>+</sup> absorption produces cystic fibrosis-like lung disease in mice. *Nat Med* 2004;10:487–93.
- [11] Tirouvanziam R, de Bentzmann S, Hubeau C, Hinnrasky J, Jacquot J, Peault B, et al. Inflammation and infection in naRve human cystic fibrosis airway grafts. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23:121–7.
- [12] Muhlebach MS, Stewart PW, Leigh MW, Noah TL. Quantification of inflammatory response to bacteria in young cystic fibrosis and control patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:186–91.
- [13] Bonfield TL, Konstan MW, Burfeind P, Panuska JR, Hilliard JB, Berger M. Normal bronchial epithelial cells constitutively produce the anti-inflammatory cytokine Interleukin-10, which is down-regulated in cystic fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;13:257–61.
- [14] Karp CL, Flick LH, Park KW, Softic S, Greer TM, Keledjian R, et al. Defective lipoxin-mediated anti-inflammatory activity in the cystic fibrosis airway. *Nat Immunol* 2004;5:388–92.
- [15] Davies JC, Stern M, Dewar A, Caplen NJ, Munkonge FM, Pitt T, et al. CFTR gene transfer reduces the binding of *Pseudomonas aeruginosa* to cystic fibrosis respiratory epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;16:657–63.
- [16] Scheid P, Kempster L, Griesenbach U, Davies JC, Dewar A, Weber PP, et al. Inflammation in cystic fibrosis airways: relationship to increased bacterial adherence. *Eur Respir J* 2001;17:27–35.
- [17] Saadane A, Soltys J, Berger M. Role of IL-10 deficiency in excessive nuclear factor-kappaB activation and lung inflammation in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator knockout mice. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115: 405–11. [18] van Heeckeren AM, Schluchter MD, Drumm ML, Davis PB. Role of Cfr genotype in the response to chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;287:L944–52.
- [19] Slotnick RN, Abuhamad AZ. Prognostic implications of fetal hyperechogenic bowel. *Lancet* 1996;347:85–7.
- [20] Fakhoury K, Durie PR, Levison H, Canny GJ. Meconium ileus in the absence of cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1992;67: 1204–6.
- [21] Merelle ME, Griffioen RW, Dankert-Roelse JE. Cystic fibrosis presenting with intracerebral haemorrhage. *Lancet* 2001;358:1960.
- [22] Zempfsky WT, Rosenstein BJ. The cause of rectal prolapse in children. *Am J Dis Child* 1988;142:338–9.
- [23] Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry 1996 annual data report, Bethesda, Maryland;1997.
- [24] Rodman DM, Polis JM, Heltshe SL, Sontag MK, Chacon C, Rodman RV, et al. Late diagnosis defines a unique population of long-term survivors of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:621–6.
- [25] Rosenstein BJ, Cutting GR, for the Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *J Pediatr* 1998;132:589–95.
- [26] Massie J, Gaskin K, Van Asperen P, Wilcken B. Sweat testing following newborn screening for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:452–6.
- [27] Groman JD, Meyer ME, Wilmott RW, Zeitlin PL, Cutting GR. Variant cystic fibrosis phenotypes in the absence of CFTR mutations. *N Engl J Med* 2002;347:401–7.
- [28] Middleton PG, Geddes DM, Alton EFW. Protocols for in vivo measurement of the ion transport defects in cystic fibrosis nasal epithelium. *Eur Respir J* 1994;7:2050–6.
- [29] Wallis C, Leung T, Cubitt D, Reynolds A. Stool elastase as a diagnostic test for pancreatic function in children with cystic fibrosis. *Lancet* 1997;350:1001.
- [30] Kori M, Maayan-Metzger A, Shamir R, Sirota L, Dinari G. Faecal elastase I levels in premature and full term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F106–8.
- [31] Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H, Consensus Committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fib* 2005;4:7–26.
- [32] Massie J, Clements B, Australian Paediatric Respiratory Group. Diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening: the Australasian experience—twenty years and five million babies later: a consensus statement from the Australasian Paediatric Respiratory Group. *Pediatr Pulmonol* 2005;39: 440–6.

- [33] Farrell PM, Kosorok MR, Laxova A, Shen G, Kosciak RE, Bruns WT, et al. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997;337:963–9.
- [34] Dankert-Roelse JE, te Meerman GJ. Long term prognosis of patients with cystic fibrosis in relation to early detection by neonatal screening and treatment in a cystic fibrosis centre. *Thorax* 1995;50:712–8.
- [35] Waters DL, Wilcken B, Irwig L, Asperen PV, Mellis C, Simpson JM, et al. Clinical outcomes of newborn screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:F1–7.
- [36] Khan TZ, Wägener JS, Bost T, Martinez J, Accurso FJ, Riches DW. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1075–82.
- [37] Rosenfeld M, Emerson J, Accurso F, Armstrong D, Castile R, Grimwood K, et al. Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:321–8.
- [38] Ranganathan SC, Dezateux C, Bush A, Carr SB, Castle RA, Madge S, et al. Airway function in infants newly diagnosed with cystic fibrosis [research letter]. *Lancet* 2001;358:1964–5.
- [39] Ranganathan SC, Bush A, Dezateux C, Carr SB, Hoo AF, Lum S, et al. Relative ability of full and partial forced expiratory manoeuvres to identify diminished airway function in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1350–7.
- [40] Ranganathan SC, Stocks J, Dezateux C, Bush A, Wade A, Carr S, et al. The evolution of airway function in early childhood following clinical diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:928–33.
- [41] Nielsen KG, Pressler T, Klug B, Koch C, Bisgaard H. Serial lung function and responsiveness in cystic fibrosis during early childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1209–16.
- [42] Smyth A, Walters S. Prophylactic antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:CD001912.
- [43] Valerius NH, Koch C, Hoiby NM. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet* 1991;338:725–6.
- [44] Quan JM, Tiddens HA, Sy JR, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, et al. A two year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr* 2001;139:813–20.
- [45] Kosciak RL, Farrell PM, Kosorok MR, Zaremba KM, Laxova A, Lai H-C, et al. Cognitive function of children with cystic fibrosis: deleterious effect of early malnutrition. *Pediatrics* 2004;113:1549–58.
- [46] Holliday KE, Allen JR, Waters DL, Gruca MA, Thompson SM, Gaskin KJ. Growth of human milk-fed and formula-fed infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1991;118:77–9.
- [47] Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, Carroll NR, Dodd ME, Bilton D, et al. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross-sectional study. *BMJ* 1998;316:1771–5.
- [48] Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, Carzino R, Olinsky A, Phelan PD. Bronchoalveolar lavage or oropharyngeal cultures to identify lower respiratory pathogens in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:267–75.
- [49] Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *J Pediatr* 2004;145:32–8.
- [50] de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, Mayo JR, Woods R, Paré PD, et al. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2004;23:93–7.
- [51] Bonnel AS, Song SM, Kesavaraju K, Newaskar M, Paxton CJ, Bloch DA, et al. Quantitative air-trapping analysis in children with mild cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:396–405.
- [52] Aurora P, Gustafsson P, Bush A, Lindblad A, Oliver C, Wallis CE, et al. Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. *Thorax* 2004;59:1068–73.
- [53] Aurora P, Bush A, Gustafsson P, Oliver C, Wallis C, Price J, et al. Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:249–56.
- [54] Bush A, Davies JC. Early detection of lung disease in children with CF. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:534–8.
- [55] Alton EW, Stern M, Farley R, Jaffe A, Chadwick SL, Phillips J, et al. Cationic lipid-mediated CFTR gene transfer to the lungs and nose of patients with cystic fibrosis: a double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 1999;353:947–54.
- [56] Spencer H, Rampling D, Aurora P, Bonnet D, Hart SL, Jaffe A. Transbronchial biopsies provide longitudinal evidence for epithelial chimerism in children following sex mismatched lung transplantation. *Thorax* 2005;60:60–2.