

Diagnóstico de fibrosis quística: Lo fácil, lo difícil, lo imposible.

Dr. Andrew Bush MB BS (Hons) MA MD FRCP FRCPC

Profesor de Respirología Pediátrica, Imperial School of Medicine en el National Heart and Lung Institute y Médico Broncopulmonar Infantil Consultor Honorario, Royal Brompton Hospital.

Resumen

La mayoría de los casos de fibrosis quística (FQ) pueden ser diagnosticados con una prueba de sudor debidamente realizada. Sin embargo, debido a que las pruebas diagnósticas se han vuelto más sofisticadas, las fronteras de un diagnóstico de FQ se están tornando imprecisas. Además, el uso creciente de estudios selectivos para FQ significa que los casos dudosos deben ser considerados. Las pruebas diagnósticas consisten principalmente en la prueba del sudor, respaldada con pruebas de ADN. Es importante distinguir las mutaciones productoras de enfermedades de los polimorfismos inocuos. Otras pruebas incluyen mediciones in vivo de transporte de iones y otras pruebas adicionales. Los casos clásicos de FQ son fáciles de diagnosticar una vez que el diagnóstico ha sido considerado. En los límites de la FQ existe la "FQ no clásica" y "trastornos asociados a CFTR". Esta revisión sugiere un acercamiento en particular a las situaciones problemáticas, incluyendo el niño que tiene pruebas positivas pero no de valor diagnóstico absoluto para FQ (a menudo al momento de la detección), y el niño que manifiesta una enfermedad con semejanza clínica a la FQ, pero las pruebas son normales. A pesar de la gran cantidad de pruebas diagnósticas, la FQ es y continúa siendo un diagnóstico clínico.

Palabras Claves: Fibrosis quística, CFTR, diferencia de potencial nasal, bronquiectasia, pancreatitis.

INTRODUCCIÓN

Las manifestaciones de fibrosis quística (FQ) se dan habitualmente con una historia sugerente, o cada vez más, una prueba de detección positiva en neonatos⁽¹⁾. Prácticamente en todos los niños, el diagnóstico puede ser confirmado mediante una prueba de sudor debidamente realizada. Los problemas habituales con el diagnóstico son el no pensar en la FQ o no lograr realizar como corresponde la prueba de sudor. Aunque se han descrito casos raros de prueba de sudor con un falso positivo (Tabla 1), no es por lo general un problema diagnóstico en la vida real. Sin embargo, estos casos atípicos raros de FQ presentan un problema real. En esta revisión se enfatiza la estrategia para el paciente individual; aunque se han descrito datos grupales para fenotipos FQ intermedios^(2,3), la superposición entre grupos es tal que el uso de estos datos al evaluar un paciente individual no es relevante. Esta revisión analiza la pregunta sobre lo que significa realmente la etiqueta "FQ" en el siglo XXI; la forma en que la incertidumbre en la identificación impacta en el enfoque diagnóstico; las herramientas diagnósticas que pueden ser utilizadas y qué hacer en el caso de niños que clínicamente tienen FQ pero cuyas pruebas son normales, y el niño normal con pruebas diagnósticas positivas para FQ.

En qué consiste la FQ?

Los problemas para hacer el diagnóstico en la era moderna han sido bien resumidos en el último documento de Consenso

Tabla 1.- Otras condiciones no FQ que se caracterizan por concentraciones elevadas de electrolitos en sudor; en la mayoría de los casos, la confusión con FQ es muy improbable.

Artefacto (prueba de sudor realizada en forma incorrecta, eccema)
Enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo I
Diabetes insípida nefrogénica
Malnutrición
Panhipopituitarismo
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
Insuficiencia suprarrenal no tratada
Fucosidosis
Hipotiroidismo
Displasia ectodérmica
Mucopolisacaridosis
Individuos normales raros

Correspondencia: Department of Paediatric Respiratory Medicine, Royal Brompton Hospital, Sydney Street, London SW3 6NP, UK. Tel: -207-351-8232; Fax: -207-351-8763; E-mail: a.bush@rbh.nthames.nhs.uk

USCFF⁽⁴⁾. Casi todas las descripciones de FQ comienzan diciendo que es causada por un defecto en el gen regulador transmembrana de FQ (CFTR, en inglés) en el brazo largo del cromosoma 7. Esto es verdad en la gran mayoría de los casos, pero depende de lo que entendamos por "FQ". En general, nos referimos a un fenotipo clínico, caracterizado por uno o más de lo siguiente: inflamación respiratoria crónica e infección por organismos típicos tales como *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa*; insuficiencia pancreática; sinusitis severa y pólipos nasales; cirrosis biliar; infertilidad masculina y electrolitos en sudor aumentados. ¿Podemos estar seguros de que la enfermedad clínica FQ siempre se debe a un defecto en el gen CFTR? Una pista proviene de la enfermedad pulmonar intersticial de la niñez (chILD); un cuadro parecido a proteinosis alveolar pulmonar podría ser consecuencia de defectos genéticos ya sea en los genes B o C de la proteína de surfactante (Sp)^(5,6), pero un cuadro similar es causado por un defecto genético en ABCA3, una proteína importante en el procesamiento de surfactante⁽⁷⁾. El CFTR experimenta modificaciones en el complejo post transcripcional e interactúa con numerosas otras proteínas⁽⁸⁻¹⁰⁾. Seguramente podemos imaginar que las mutaciones en una o más de las proteínas con las cuales el CFTR interactúa podrían tener el mismo resultado que las mutaciones CFTR, es decir, una falla del CFTR para cumplir sus funciones normales. Esto podría ser la explicación en los casos raros de FQ con secuenciación CFTR normal⁽¹¹⁾. Existe un cuerpo de evidencia que indica que la enfermedad pulmonar FQ no se relaciona con una falla en el transporte de cloro sino que se debe a la hiper absorción activa de sodio por el canal de sodio ENaC, asociado a una absorción secundaria y pasiva de agua que lleva a la deshidratación en la superficie de la vía aérea⁽¹²⁻¹⁴⁾. De ahí que otra causa de una enfermedad pulmonar similar a FQ con CFTR normal podrían ser las mutaciones de ENaC, y estos casos han sido descritos^(15,16). Una complicación adicional a los límites de la FQ es el hallazgo de un aumento en la frecuencia del portador CFTR en pacientes con enfermedades también observadas en FQ, como la bronquiectasia, aspergilosis broncopulmonar alérgica, sinusitis y pancreatitis aguda no alcohólica⁽¹⁷⁻²⁰⁾. Por lo tanto, en los límites no resulta claro lo que es y no es "FQ".

Manifestaciones habituales de la FQ

Las manifestaciones convencionales de la FQ relacionadas con la edad se resumen en la tabla 2. Es probable que este esquema cambie drásticamente en poblaciones seleccionadas, porque aquellos con las mutaciones más severas serán diagnosticados a la brevedad después de nacer. Sin embargo, la tabla tendrá un valor referencial durante muchos años. En primer lugar, en algunos bebés en zonas de detección se podría olvidar la prueba de detección o tal vez se podría producir un error técnico de laboratorio. En segundo lugar, los casos leves de FQ serán olvidados por todos los programas de detección. Finalmente, algunos niños se mudarán desde una zona en la cual no se realiza la detección. Por lo tanto, la vigilancia diagnóstica convencional seguirá siendo fundamental.

La mayoría de los programas de detección se basan en la medición de tripsina inmunorreactiva (iRT) y unos pocos genes comunes con el pinchazo de talón efectuado por la matrona en los primeros días de vida⁽¹⁾. Los genes detectados varían con la población, pero en general son las mutaciones más severas. Los fenotipos suficientes pancreáticos leves serán omitidos. La manifestación de FQ en la niñez probablemente se asemeje a las manifestaciones leves tardías en adultos, quienes son principalmente bastante pancreáticos⁽²¹⁾. Teniendo presente que el diagnóstico retardado es común, aún en el caso de las mutaciones severas, esto significará que la alerta diagnóstica para el diagnóstico de FQ deberá ser aumentada, no disminuida como resultado de la detección.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Prueba de sudor

La gran mayoría de los niños con FQ son diagnosticados mediante una prueba de sudor debidamente realizada. El eccema podría dificultarlo, pero con los sistemas de recolección modernos lo habitual es recolectar suficiente sudor. Se han fijado normas de laboratorio; no hay cabida para la unidad que solamente realiza pruebas de sudor ocasionales. En términos convencionales, el cloro de sudor ≤ 39 mmol es normal, ≥ 60 es anormal, 40-59 es dudoso. Sin embargo, existen importantes efectos según la edad; un cloro en sudor de 40 en un bebé de término se encuentra seis desviaciones estándar por sobre la media, y por lo tanto con la probabilidad de ser anormal⁽²²⁾. De hecho, las últimas recomendaciones de la Fundación USCF fijan un límite superior de 29 en los primeros 6 meses de vida⁽⁴⁾. Incluso esto es cuatro desviaciones estándar sobre lo normal⁽²³⁾. Además, los casos demostrados de FQ con electrolitos de sudor normales están bien descritos^(24,25). En una serie, cerca del 25% de niños con electrolitos de sudor dudosos resultaron tener FQ⁽²⁶⁾. En Estados Unidos, sólo el 3.5% de los pacientes con FQ tenían cloro en sudor < 60 y sólo el 1.2% < 40 ⁽²⁷⁾. Se ha informado el sujeto normal ocasional con cloro en sudor > 60 ⁽²⁸⁾. La prueba de sudor dejó de ser la norma de oro para excluir el diagnóstico de FQ, aunque es extremadamente útil. La proporción de sodio a cloro ha sido sugerida como útil en casos dudosos en el pasado, pero muchos han dejado de confiar en ella⁽²³⁾, y de hecho el sodio en sudor se mide en raras ocasiones. La osmolalidad del sudor no se debería utilizar en absoluto⁽⁴⁾. En niños mayores y adultos, cuando la prueba de sudor es dudosa, entonces podría ser útil la inhibición de fludrocortisona. En esta prueba, se administran 3 mg/m² de fludrocortisona por vía oral en dos días consecutivos y la prueba de sudor se realiza el día tres⁽²⁹⁾. Esta prueba se utiliza cada vez menos, debido a la implementación de pruebas genéticas.

Pruebas genéticas

Existen más de 1500 genes descritos, muchos muy raros. Se agrupan en cuatro categorías, las que se pueden superponer (especialmente A y B)⁽¹⁾:

Tabla 2.- Manifestación de fibrosis quística por grupo etario.

Grupo etario	Dolencia manifestada
Prenatal	<ul style="list-style-type: none"> - Muestreo de vello coriónico - Diagnóstico por ultrasonido de perforación intestinal⁽¹⁾ - Intestino hiperecogénico fetal⁽²⁾
Al momento o después de nacer	<ul style="list-style-type: none"> - Obstrucción intestinal (íleo meconial I , atresia intestinal) - Enfermedad hemorrágica del recién nacido - Ictericia prolongada - Exploración médica (basada en la población o hermano afectado en forma previa)
Lactancia y Niñez	<ul style="list-style-type: none"> - Infecciones respiratorias recurrentes - Diarrea y un retardo en el desarrollo⁽³⁾ - Prolapso rectal⁽⁴⁾ - Pólipos nasales⁽⁵⁾ - Pancreatitis aguda (habitualmente pacientes pancreáticos suficientes) - Hipertensión portal y hemorragia varicosa⁽⁶⁾ - Síndrome de Pseudo-Bartter, alteración de electrolitos Hipoproteinemia y edema - Exploración debido a diagnóstico de fibrosis quística en un hermano/pariente
Adolescencia y vida adulta	<ul style="list-style-type: none"> - Infecciones respiratorias recurrentes - Asma atípica - Bronquiectasia - Infertilidad masculina (ausencia bilateral congénita del conducto deferente) - Alteración de electrolitos/agotamiento por calor - Infección micobacteriana atípica - Pancreatitis aguda (habitualmente pacientes pancreáticos suficientes) - Exploración debido a diagnóstico en pariente afectado - Hipertensión portal y hemorragia varicosa

1. Observar que el íleo meconial podría observarse en lactantes suficientes pancreáticos con fibrosis quística, al igual que en forma rara en aquellos sin fibrosis quística.
2. La mayoría de los fetos con intestino hiperecogénico son normales, cerca del 6% tienen una trisomía y el 4% fibrosis quística.
3. Observar que hasta el 15% podría ser suficiente pancreático, al menos al diagnóstico; el crecimiento no excluye la fibrosis quística
4. Uno de seis casos de prolapso rectal se debe a fibrosis quística, si se excluyen anomalías anatómicas obvias.
5. A diferencia de los adultos, en que el asma sensible a aspirina se asocia habitualmente con pólipos, los niños con pólipos tienen casi invariablemente fibrosis quística.
6. La manifestación con falla hepatocelular es muy rara.

- A. Mutaciones conocidas por causar FQ.
- B. Mutaciones conocidas por causar enfermedad relacionada con CFTR.
- C. Mutaciones sin consecuencias clínicas conocidas.
- D. Mutaciones de relevancia clínica incierta o no demostrada.

La mayoría de los laboratorios informan los genes más comunes en las categorías A y B, aunque se ofrece una secuenciación génica cada vez más completa (cabe destacar que las secuenciaciones génicas más comerciales solamente secuencian los exones, y no son tan completas como podría suponerse). Existe una variación geográfica y étnica pronunciada⁽³⁰⁾; en Europa central, occidental y nororiental, 10 mutaciones representan >80% de los genes FQ, mientras que en los países de entrada (España, Bulgaria, Turquía, Grecia), la cifra es de 25 genes. Un punto importante es que,

al realizar las pruebas genéticas, el clínico debería informar al laboratorio los antecedentes étnicos del niño. Sin embargo, la mayor sofisticación ha traído mayores niveles de complejidad. Se entregan algunos principios simples y menos específicos.

- Si se descubren dos mutaciones conocidas que producen enfermedad que se encuentran en trans (es decir, en cromosomas distintos), entonces el niño tiene FQ; sin embargo, dos mutaciones en cis (es decir, en el mismo cromosoma) no causarían la enfermedad⁽⁴⁾.
- Si se descubre una o ninguna mutación conocida, el niño aún podría tener FQ⁽²⁷⁾.
- Podría ser difícil distinguir un polimorfismo inocuo de una mutación productora de enfermedad; una secuencia de ADN anormal no significa necesariamente que el niño tiene una enfermedad.
- Si existen dos mutaciones en el mismo cromosoma FQ, una podría rescatar los efectos de la otra e impedir el desarrollo del fenotipo clínico⁽³¹⁾.

- Genes modificadores en otra parte del cariotipo, o incluso influencias epigenéticas u otras influencias ambientales podrían afectar la expresión génica y por lo tanto el fenotipo.
- Existen casos raros de FQ con una secuencia de genes CFTR normal (comentado antes)⁽¹¹⁾.
- El intrón al igual que la codificación de mutaciones de exones podría ser importante. El ejemplo clásico son las 8 secuencias del intrón 5T-7T-9T, donde las secuencias 5T, y en menor grado las secuencias 7T, están asociadas a una disminución del CFTR funcional que alcanza la membrana celular apical⁽³²⁻⁵⁾.

Por lo tanto, al igual que con las pruebas de sudor, aunque la mayoría de los resultados brindan un diagnóstico claro o no logran excluir la enfermedad, algunos siguen siendo extremadamente confusos. La definición de una mutación productora de enfermedad podría ser muy confusa; las mutaciones de FQ clásicas no están en duda, pero ¿cuál es la situación de un polimorfismo menor encontrado en relación con una enfermedad como la sinusitis, conocido por su relación con una mayor frecuencia del portador de CFTR? Las sugerencias del documento del Consenso USCF⁽⁴⁾ son que las mutaciones a ser consideradas productoras de enfermedad deben cumplir con uno de cuatro criterios:

- Causar un cambio en la secuencia de aminoácidos que afecta en forma severa la síntesis o función del CFTR.
- Introducir una señal de finalización prematura.
- Alterar nucleótidos fijos de sitios de empalme de intrones.
- Causar una secuencia de aminoácidos novedosa que no se presenta en los genes CFTR normales a partir de ≥ 100 portadores de mutaciones FQ en ese grupo étnico del paciente.

Solamente 23 mutaciones cumplen con esos criterios⁽⁴⁾. Estos problemas serán comentados con mayor detalle a continuación. Cabe destacar que en zonas de detección de neonatos, es probable que las pruebas genéticas estándar se vuelvan menos útiles para el diagnóstico porque los genes comunes ya van a estar detectados.

Mediciones de diferencias de potencial transepitelial

La diferencia de potencial (PD) anormal se puede medir en la nariz⁽³⁶⁾, y en forma menos habitual en el árbol bronquial⁽³⁷⁾ e in vitro en biopsias rectales utilizando una cámara de Ussing⁽³⁸⁾. Esto último no es recomendado [4], debido a la falta de técnicas estandarizadas y los valores normales que han sido ampliamente adoptados. Todas las técnicas requieren una experticia y entrenamiento especiales. Las diferencias entre FQ y normales son:

- Los pacientes FQ tienen una línea basal más negativa (normales 0 a -30 mV, CF < -35).

- La perfusión del agente bloqueador de ENaC amilorida hace que el PD se vuelva más positivo en FQ y normales, con una deflexión mucho mayor en FQ.
- La perfusión con isoprenalina y solución baja en cloro para estimular CFTR lleva directamente a una pequeña deflexión negativa en normales (al menos -5mV), y nada en FQ. Esta es la prueba de función CFTR más diferenciadora.
- Una proporción de respuesta a cloro total respecto a respuesta a amilorida >0.35 también se considera como anormal.

La prueba de PD nasal requiere un niño cooperador, y se reserva por lo general para casos con duda diagnóstica. El niño debe tener un catéter nasal blando, relacionado con un electrodo sobre la piel frotada, y la ejecución del protocolo completo podría demorar 30 minutos o más. A pesar de ser una prueba altamente específica, los resultados podrían ser difíciles de interpretar con un corte no claro en FQ atípica.

La enfermería nasal, como la poliposis nasal, podría hacer imposible realizar las mediciones. El equipo ha sido modificado para permitir mediciones de PDs bronquiales⁽³⁷⁾, pero esto se utiliza generalmente como una variable en ensayos clínicos, en lugar de una prueba diagnóstica. Finalmente, se podría efectuar una biopsia rectal y ser evaluada⁽³⁸⁾. Esta es la forma más invasiva de medir PDs, y está disponible aún en menos centros que la técnica nasal.

Pruebas adicionales

Otras pruebas podrían brindar apoyo cuando el diagnóstico está en duda. Sin embargo, mientras más pruebas se realizan, mayor es la probabilidad de detectar una anomalía de poca importancia.

- Si las pruebas para FQ no son concluyentes, es obligatoria una búsqueda renovada de otras afecciones, incluyendo pruebas genéticas para síndrome de Shwachman Diamond, estudios de función ciliar y un trabajo inmunológico completo
- El resultado de elastasa fecal ausente es sensible y específico para insuficiencia pancreática, pero existen muchas más causas para esto que la FQ⁽³⁹⁾.
- El cultivo de esputo para organismos de alta prevalencia en FQ (*Pseudomonas aeruginosa mucoide*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacteria atípica*) podría ser un indicador para el diagnóstico
- Un lavado broncoalveolar neutrofilico en ausencia de alguna otra causa es otro indicador
- Las pruebas para azoospermia podrían valer la pena de ser consideradas en el adolescente, o bien ultrasonido del conducto deferente a cualquier edad.
- El escáner HRCT que muestra bronquiectasia en ausencia de otra causa es sospechoso pero no diagnóstico, aunque debería generar medidas a tomar (ver a continuación).

Cabe destacar que estas pruebas no pueden ser recomendadas para establecer un diagnóstico de FQ, sino solamente para cambiar el nivel de sospecha clínica. En un estudio de 158 pacientes con FQ no clásica⁽²⁾, definida como enfermedad similar a FQ en por lo menos 1 sistema de órganos y falla para detectar dos mutaciones productoras de la enfermedad FQ. Al derivar a un especialista, 78 cumplieron los criterios diagnósticos entonces vigentes para FQ⁽⁴⁰⁾ y 80 no. Se realizó una secuenciación de genes detallada. Dos características clínicas, a saber, ausencia bilateral del conducto deferente e infección de la vía aérea con *Pseudomonas aeruginosa*, fueron predicadores de un diagnóstico final de FQ, mientras que la esteatorrea curiosamente no lo fue. Esto podría reflejar una práctica de derivación con los criterios diagnósticos de FQ que utilizaron, pero es una importante lección para no suponer que la esteatorrea y la enfermedad torácica significan automáticamente FQ. La edad al momento del diagnóstico, electrolitos en sudor, anomalías en escáner de tórax HRCT, presencia de pólipos nasales y espirometría no fueron discriminadores.

SITUACIONES ESPECIALES

Diagnóstico por detección - el modelo Brompton.

A nivel mundial, cada vez más países están introduciendo la detección universal de FQ en neonatos y los procesos varían a través del mundo. En nuestra zona, el laboratorio de detección nos informa directamente de una prueba de detección positiva. Nuestro protocolo está diseñado para minimizar el tiempo entre la primera información de que el bebe ha dado positivo hasta la confirmación o de algún modo el diagnóstico final, porque este es un período de gran ansiedad para la familia. Hemos planificado espacios para pruebas de sudor los días martes y jueves por la mañana. La mañana previa a uno de estos espacios, la enfermera visitadora telefonea a la familia para informar que realizará una visita esa tarde con una enfermera especialista (que proviene de nuestro equipo de FQ) debido a un problema con una de las pruebas de detección (no especificado), y que tal vez desearía contar con su compañera para la visita. En la tarde, la enfermera especialista en FQ y la enfermera visitadora local acuden al hogar, dicen que el bebe ha dado positivo y podría tener FQ y coordinan la prueba definitiva (prueba de sudor) en el Brompton Hospital al siguiente día. Es fundamental que el diagnóstico sea confirmado con una prueba de sudor, incluso si se han identificado dos mutaciones clásicas productoras de la enfermedad FQ en la mancha de sangre, además de eliminar la posibilidad de error de laboratorio. La familia recibe literatura sobre la FQ, detalles de la hora y lugar de la cita y un contacto telefónico para cualquier consulta adicional. A la mañana siguiente, acuden al Hospital Brompton y se reúnen con la Enfermera de FQ y la Consultora. Se realiza una prueba de sudor y la muestra es enviada por mano al laboratorio, el cual ya ha sido advertido para analizar el sudor en forma inmediata. El diagnóstico puede ser entregado por la Consultora dentro de una hora después de llegar la familia, lo que minimiza la tensión de la espera. Si el diagnóstico es confirmado, y el bebé está bien, entonces el bebé y los padres son

ingresados para una visita educativa de dos días a la semana siguiente. El objetivo de estas visitas es que se reúnan con el equipo de FQ en un ambiente relajado y comenzar el tratamiento inicialmente bajo supervisión. Si el bebé no está bien, se coordina su ingreso inmediato.

Situaciones especiales: el niño sin síntomas, pero algunas pruebas diagnósticas positivas.

Esto surge a menudo debido a una selección prolongada de la familia de un niño con diagnóstico nuevo de FQ. Un niño con buena salud resulta tener ya sea la misma genética en los loci CFTR, o una prueba de sudor positiva, o ambos. Sólo en forma ocasional, la anomalía podría ser un PD nasal positivo. Un examen físico completo no revela anomalía. ¿Este niño tiene FQ o no? ¿Que se debería hacer a continuación?

Claramente, es improbable que este niño sano y la familia perciban que el niño tiene alguna enfermedad. Hemos acuñado el término 'pre-FQ'⁽⁴¹⁾, que significa que el niño está bien en la actualidad, pero tiene un grado variable de riesgo de poder desarrollar la enfermedad; de hecho, en algunos casos puede que la progresión nunca ocurra, mientras que en otros, por ejemplo el homocigoto sano ΔF_{508} , la progresión es inevitable. El término es calificado de acuerdo a qué prueba es anormal:

- Pre FQ química - una prueba de sudor positiva debidamente realizada que es inequívocamente anormal, pero el niño está bien
- Pre FQ genética - Cada gen FQ tiene ya sea una mutación FQ conocida, o bien un polimorfismo cuya relevancia no está clara, pero el niño está bien. Cabe destacar que el estado de las mutaciones CFTR no es inalterable - se pensó inicialmente que 1148T era una mutación causante de enfermedad FQ, pero luego se descubrió que era un polimorfismo neutro y se ha recomendado que sea retirado del panel de detección⁽⁴²⁾. Lo anterior pone el énfasis en que el ADN alterado no es lo mismo que una enfermedad.
- Pre FQ eléctrico - una medición de PD anormal, pero el niño está bien
- Los términos podrían ser combinados - por ejemplo, pre FQ química y genética para el niño cuya prueba de sudor y genética son anormales según lo definido en los puntos anteriores.

El riesgo de progresión a FQ es variable, pero nunca puede ser considerado de valor cero en estos contextos. Mi recomendación es decirle a la familia que "el niño aún no tiene una enfermedad, y es posible que tal vez nunca la tenga; pero necesitamos monitorear al niño con mucho cuidado para detectar cualquier problema". Vería al niño por lo menos cada tres meses y con mayor frecuencia al inicio, monitoreando estatura y peso con mucho cuidado. No los veo en la clínica de FQ, y tomo todas las precauciones para evitar una infección intrahospitalaria, en particular por *Pseudomonas aeruginosa*. Le pido al fisioterapeuta que enseñe a la familia la forma de

verificar que el niño no tenga secreciones bronquiales y la forma de realizar la fisioterapia torácica si se encuentra algo. Incentivo el ejercicio y un estilo de vida activo; desincentivo el tabaquismo activo y pasivo y recomendando una inmunización completa, incluyendo influenza anual. Existe un umbral muy bajo para prescribir antibióticos en caso de infección respiratoria. Si se desarrollan síntomas de FQ, es obligatorio un régimen terapéutico completo para FQ

Una nomenclatura alternativa fue propuesta por el documento de Consenso de Estados Unidos⁽⁴³⁾. Los autores acuñaron el término "síndrome metabólico relacionado con CFTR" para describir lactantes libres de síntomas diagnosticados mediante hipertripsinogenemia al momento de detectar neonatos que tienen cloro en sudor <60 y < 2 mutaciones CFTR, por lo menos una de las cuales no está claramente categorizada como productora de enfermedad. Las dos categorías son aquellas con concentraciones de cloro en sudor intermedias en dos ocasiones (sin embargo, ver antes, ¿son realmente intermedias para lactantes?) con no más de una mutación CFTR productora de enfermedad definida (lo que yo llamaría pre FQ química) y aquellos con electrolitos en sudor normales pero dos mutaciones CFTR, de las cuales no más de una es una mutación productora de enfermedad conocida (lo que llamaría pre FQ genética). Los autores recomiendan un monitoreo estricto de estos lactantes para detectar cualquier signo de progresión a FQ. La prueba de sudor se repite a los seis meses de edad para intentar aclarar la situación. No existe una diferencia real en la estrategia, simplemente nomenclatura.

Cualquiera sea el enfoque favorecido, el error principal a evitar es tranquilizar a la familia y dar de alta al niño para un seguimiento adicional. Estos niños se encuentran en riesgo de progresión para enfermedad FQ, y deben ser mantenidos bajo supervisión médica.

Un paradigma distinto: Diagnóstico y tratamiento en paralelo

El otro contexto clínico difícil y común es el paciente que tiene una enfermedad con una o más de las características clínicas de fibrosis quística, pero con pruebas para FQ normales o no diagnósticas. Por ejemplo, ¿cuál es el diagnóstico en un niño que tiene bronquiectasia bilateral, aislados de *Pseudomonas aeruginosa* no mucóide en el esputo, con cloro en sudor de 45 mmol y genotipo $\Delta F_{508}/-$? La situación es más complicada que en grandes grupos de pacientes con bronquiectasia idiopática, o pancreatitis aguda no alcohólica, o sinusitis severa, o azoospermia debido a ausencia bilateral congénita del conducto deferente, o aspergilosis broncopulmonar alérgica, que tienen una frecuencia mayor a la esperada de ser portadores de FQ (y de hecho algunos resultan tener FQ, a menudo diagnosticada cuando se encuentra un segundo gen)⁽¹⁷⁻²⁰⁾. Todos o algunos de estos pacientes tienen FQ? ¿Qué diagnóstico se debería dar?

Es claro que no hay respuestas fáciles, pero un enfoque distinto es seguramente de utilidad en definir el camino a seguir. El modelo médico ortodoxo es que el diagnóstico lleva a un tratamiento específico, y en la mayoría de los casos

de FQ esto es adecuado. Se realiza una prueba diagnóstica (prueba del sudor) y se entrega una terapia específica. En el caso de las situaciones desafiantes ya mencionadas, sugiero adoptar un paradigma distinto. Se puede sostener que por lo general no existe una terapia específica para bronquiectasia en FQ y otras complicaciones en oposición a aquellas debido a diferentes causas. Lo importante no es cuál es el diagnóstico, sino que el problema sea identificado y se establezca un tratamiento. Se podría sostener que esto no es verdad y que, por ejemplo, la rhDNasa es beneficiosa en FQ⁽⁴⁴⁾ pero no en bronquiectasia no FQ⁽⁴⁵⁾. Sin embargo, muchos pacientes con FQ no se benefician con esta terapia y siempre se realiza un N de un ensayo. La situación no es distinta incluso si el diagnóstico de FQ no ha sido establecido; es legítimo ensayar con rhDNasa, pero la medicación es abandonada si no hay beneficio. Por lo tanto, sugiero que si el cuadro clínico es de una o más manifestaciones de FQ, pero las pruebas diagnósticas son dudosas, se siga la siguiente estrategia:

- Buscar con cuidado evidencia para un diagnóstico no FQ (ver antes).
- Se consideran pruebas FQ más sofisticadas (PDs nasales, secuenciación génica completa).
- Se realiza una evaluación multi sistémica completa para detectar complicaciones de FQ ocultas.
- Todas las manifestaciones son tratadas según su mérito: por ejemplo, bronquiectasia con fisioterapia, ejercicio, antibióticos adecuados; insuficiencia pancreática con terapia de reemplazo.
- Las pruebas diagnósticas para FQ se repiten en forma periódica; la prueba del sudor se puede volver definitivamente anormal con el tiempo.

Lo que fundamenta esto es considerar que las complicaciones graves pueden y de hecho surgen a partir de casos desatendidos que más tarde resultan tener FQ, u otro diagnóstico. En una serie, 68 de 2349 valores de cloro en sudor en niños estuvieron en el rango intermedio. 43 niños pudieron ser seguidos. 10 pacientes resultaron tener dos mutaciones causantes de FQ putativas. Estos niños tenían una enfermedad obvia y severa, la cual fue completamente compatible con FQ⁽²⁶⁾. Estos datos respaldan ciertamente las recomendaciones del Consenso USCF en cuanto a no ignorar un valor de cloro en sudor ≥ 40 , sino los méritos para una evaluación adicional.

¿Resulta útil la diferencia entre FQ "clásica" y "no clásica"?

Los pacientes con FQ "clásica" tienen manifestaciones clínicas en el tracto respiratorio, páncreas, glándulas sudoríparas y el tracto reproductivo (en hombres)⁽⁴⁶⁾. Cerca del 10% de los pacientes con FQ no tienen enfermedad en uno o más sistemas, y son denominados FQ "no clásica"⁽²⁾. Habitualmente, la prueba diagnóstica es ambigua⁽⁴⁷⁻⁹⁾. Sin embargo, este concepto puede ser desafiado. En primer lugar, los pacientes con enfermedad pulmonar FQ severa típica, pero sin otra manifestación de FQ, manifestarán un curso clínico de FQ relativamente clásico, con muerte prematura. En segundo

lugar, la detección y manejo inmediato para el desarrollo de complicaciones por FQ es la misma para FQ clásica y no clásica. Finalmente, aunque los datos de grandes grupos muestran diferencias entre parámetros, como los electrolitos en sudor, la superposición es tal que estas diferencias no permiten una clasificación útil de individuos.

¿Resulta útil la diferencia entre FQ y trastorno asociado a CFTR?

El trastorno relacionado con CFTR se define como la presencia de una mutación productora de FQ conocida en presencia de una anomalía indicadora de disfunción CFTR, por ejemplo bronquiectasia. La relevancia es de importancia principalmente teórica:

- Cualquiera sea el nombre, el tratamiento debería ser el mismo (ver antes)
- Muchos, en cualquiera de los casos, resultan finalmente tener FQ

Por lo tanto, resulta cuestionable su utilidad en la práctica clínica. Lo que está claro es que al analizar grandes grupos de pacientes, deberían ser analizados como un subgrupo separado. Resulta claro que se requiere algún término para describir pacientes que tienen un fenotipo de la enfermedad que resulta compatible con uno o más de los fenotipos FQ bien conocidos, quienes no presentan evidencia de ninguna otra enfermedad que pudiera ser responsable (inmunodeficiencia, disquinesia ciliar primaria, síndrome de Shwachman-Diamond, por ejemplo) y en los cuales las pruebas diagnósticas para FQ no son concluyentes. Pienso que "FQ Probable" es más descriptivo y el tratamiento es el mismo que para FQ con un fenotipo incompleto.

Tal vez es legítimo sugerir que esto reemplaza a términos tales como "disfunción CFTR", trastornos relacionados con CFTR, "CFTR-patía" y "FQ no clásica". Cualquiera sea la nomenclatura establecida, es correcto realizar esfuerzos diagnósticos adicionales de vez en cuando.

¿Entonces nunca deberemos molestarnos en hacer el diagnóstico de FQ?

Se podría pensar que la sección anterior sería más bien indiferente al diagnóstico y tal vez es correcto considerar las ventajas y desventajas de la etiqueta FQ. Es evidente que como médicos deseamos efectuar un diagnóstico seguro. Sugiero que existen siete posibles razones del porqué un diagnóstico de FQ podría ser útil que deberían ser consideradas:

- Disponer de una vigilancia y tratamiento adecuados; pero ya he argumentado antes que un diagnóstico específico no es un prerrequisito para que esto ocurra.
- La evitación de pruebas diagnósticas innecesarias. Aunque un diagnóstico firme debería suspender por completo las pruebas, pueden coexistir distintos diagnósticos y se debería mantener la alerta diagnóstica.

Sin embargo, esta es una razón convincente para desear efectuar un diagnóstico.

- Información pronóstica. No hay duda de que para grupos de pacientes con FQ se puede predecir el pronóstico (por ejemplo, aquellos pacientes con mutaciones Clase 1-3 tienen un peor pronóstico que las Clases 4 y 5)⁽⁵⁰⁾, y que los grupos de pacientes FQ están peor que los grupos con otras enfermedades (por ejemplo, PCD)^(51,52). Sin embargo, para un paciente *individual* con FQ, en particular con diagnóstico temprano, el pronóstico es casi imposible de establecer.
- Diagnóstico prenatal de embarazos futuros. Aunque ésta es una razón convincente para intentar realizar el diagnóstico, resulta irrelevante para el paciente, solamente para los padres
- Implicancias para seguros de salud. Esto no es en absoluto algo bien definido. En algunas partes del mundo, un diagnóstico de FQ le impide al niño contar con una cobertura de seguro, mientras que en otras partes puede abrir la posibilidad de beneficios
- El uso de terapias moleculares novedosas. Resulta claro que, a menos que el diagnóstico esté claramente establecido, estos pacientes no deberían ingresar a ensayos de tratamiento controlados y randomizados.
- Proporcionar una "etiqueta". Los pacientes lo podrían considerar una comodidad, pero proporcionar la etiqueta equivocada podría no ser de utilidad.

Por lo tanto, aunque un diagnóstico claro y correcto de FQ siempre es una ayuda, muchos se puede ganar y hay muy poco que perder si el diagnóstico se mantiene en duda. Las palabras "No lo sé" son difíciles de pronunciar, pero podrían ser adecuadas.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Mientras que la gran mayoría de los diagnósticos de FQ se realiza con facilidad *una vez que la posibilidad ha sido considerada*, unos pocos casos atípicos desafían una clasificación clara, y en algunos otros, las pruebas sofisticadas causan mayor confusión en lugar de reducirla. Sugiero que:

- Incluso si ejerce en una zona donde se realiza detección en neonatos, siempre recuerde la posibilidad de una detección pasada por alto que lleva a una FQ atípica de manifestación tardía
- Hacer el diagnóstico de FQ es la prerrogativa del clínico, basado en lo obtenido de la historia y el examen físico, respaldado por pruebas de apoyo⁽⁴³⁾.
- Un niño completamente sano no tiene una enfermedad porque un informe de pruebas es anormal, pero las implicancias de la primera deberían ser analizadas y el

niño recibir un seguimiento cuidadoso para detectar un cambio en la condición

- Cualquiera sea la causa de una manifestación patológica, trátela de acuerdo a su mérito, incluso si no se puede establecer un diagnóstico etiológico exacto.
- Finalmente, siempre considere si un diagnóstico de FQ establecido es correcto - las pruebas diagnósticas realizadas en forma incorrecta no son raras

Si se siguen estos principios, entonces se podrán evitar peligrosos errores.

REFERENCIAS

- Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 179-96
- Groman JD, Karczewski B, Sheridan M, Robinson TE, Palin D, Cutting GR. Phenotypic and genetic characterization of patients with features of "non-classic" forms of cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005; 146: 675-80
- Goubau C, Wilschanski M, Skalicka A, Lebecque P, Southern KW, Sermet I, et al. Phenotypic characterization of patients with intermediate sweat chloride values: towards validation of the European diagnostic algorithm for cystic fibrosis. *Thorax* 2009; 64: 683-91
- Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr* 2008; 153: S4-S14
- Hamvas A, Cole FS, Nogee LM. Genetic disorders of surfactant proteins. *Neonatology* 2007; 91: 311-7
- Mulugeta S, Nguyen V, Russo SJ, Muniswamy M, Beers MF. A surfactant protein C precursor protein BRICHOS domain mutation causes endoplasmic reticulum stress, proteasome dysfunction, and caspase 3 activation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 32: 521-30
- Mulugeta S, Gray JM, Notarfrancesco KL, et al. Identification of LBM180, a lamellar body limiting membrane protein of alveolar type II cells, as the ABC transporter protein ABCA3. *J Biol Chem* 2002; 277: 22147-55
- Widdicombe JH. Yet another role for the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2000; 22: 11-4.
- Mehta A. CFTR: more than just a chloride channel. *Pediatr Pulmonol*. 2005; 39: 292-8.
- Wang X, Venable J, LaPointe P, Hutt DM, Koulov AV, Coppinger J, et al. Hsp90 cochaperone Aha1 downregulation rescues misfolding of CFTR in cystic fibrosis. *Cell*. 2006; 127: 803-15.
- 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.
- Matsui H, Grubb BR, Tarran R, Randell SH, Gatzky JT, Davis CW, Boucher RC. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. *Cell*. 1998; 95: 1005-15.
- Tarran R, Button B, Picher M, Paradiso AM, Ribeiro CM, Lazarowski ER, et al. Normal and cystic fibrosis airway surface liquid homeostasis. The effects of phasic shear stress and viral infections. *J Biol Chem*. 2005; 280: 35751-9.
- Mall M, Grubb BR, Harkema JR, O'Neal WK, Boucher RC. Increased airway epithelial Na⁺ absorption produces cystic fibrosis-like lung disease in mice. *Nat Med*. 2004; 10: 487-93.
- Sheridan MB, Fong P, Groman JD, Conrad C, Flume P, Diaz R, et al. Mutations in the beta-subunit of the epithelial Na⁺ channel in patients with a cystic fibrosis-like syndrome. *Hum Mol Genetics* 2005; 14: 3493-8
- Fajac I, Viel M, Sublemontier S, Hubert D, Bienvenu T. Could defective epithelial sodium channel lead to bronchiectasis. *Respir Res* 2008; 9: 46
- Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relations between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339: 653-8
- Pignatti PF, Bombierie C, Marigo C, Benetazzo M, Luisetti M. Increased incidence of cystic fibrosis gene mutations in adults with disseminated bronchiectasis. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 635-9
- Piller PW, Hamosh A, Macek M Jr, Greenberger PA, MacLean J, Walden SM, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mutations in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 45-51
- Wang X, Moylan B, Leopold DA, Kim J, Rubenstein RC, Trogias A, et al. Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population. *JAMA* 2000; 284: 1814-9
- Gan KH, Geus WP, Bakker W, Lammers CB, Heijerman HG. Genetic and clinical features of patients with cystic fibrosis diagnosed after the age of 16 years. *Thorax* 1995; 50: 1301-4
- Farrell PM, Kosick RE. Sweat chloride concentrations in infants homozygous or heterozygous for F508 cystic fibrosis. *Pediatrics* 1996; 97: 524-8
- Massie J, Gaskin K, van Asperen P, Wilcken B. Sweat testing following newborn screening for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2000; 2: 452-6
- Highsmith WE, Burch LH, Zhon Z, Olsen JC, Boat TE, Spock A, et al. A novel mutation in the cystic fibrosis gene in patients with pulmonary disease but normal sweat chloride concentrations. *N Engl J Med* 1994; 331: 974-80
- Stewart B, Zabner J, Shuber A, Wwlsh MJ, McCray PB. Normal sweat chloride values do not exclude the diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 899-903
- Lebecque P, Leal T, De Boeck C, Jaspers M, Cuppens C, Cassiman JJ. Mutations of the cystic fibrosis gene and intermediate sweat chloride levels in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 757-61
- Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, 2005 Annual Data Report to the Center Directors. Bethesda MD: Cystic Fibrosis Foundation
- Mishra A, Greaves R, Massie J. Sweat electrolytes: establishing a reference range in adolescents and adults [Abstract]. *Aust J Med Sci* 2006; 27: 171
- Hodson ME, Beldon I, Power R, Duncan FR, Bambaer M, Batten JC. Sweat tests to diagnose cystic fibrosis in adults. *Br Med J* 1983; 286: 1381-3
- Wong LJ, Wang J, Zhang YH, Hsu E, Heim RA, Bowman CM, et al. Improved detection of CFTR mutations in Southern California Hispanic CF patients. *Hum Mutat* 2001; 18: 296-307
- Roxo-Rosa M, Xu Z, Schmidt A, Neto M, Cai Z, Soares CM, Sheppard DN, Amaral MD. Revertant mutants G550E and 4RK rescue cystic fibrosis mutants in the first nucleotide-binding domain of CFTR by different mechanisms. *PNAS* 2006; 103: 17891-6
- Massie RJ, Poplawski N, Wilcken B, Goldblatt J, Byrnes C, Robertson C. Intron-8 polythymidine sequence in Australian individuals with CF mutations R117H and R117C. *Eur Respir J* 2001; 17: 1195-200
- Peckham D, Conway SP, Morton A, Jones A, Webb K. Delayed diagnosis of cystic fibrosis associated with R117H on a background of 7T polythymidine tract in Intron 8. *J Cyst Fibr* 2006; 5: 63-5
- O'Sullivan BP, Zwerdling RG, Dorkin HL, Comeau AM, Parad E. Early pulmonary manifestation of cystic fibrosis in children with the DeltaF508/R117H-7T genotype. *Pediatrics* 2006; 118: 1260-5
- Rousseau M, Le Bihannic A, Scotet V, Audrezet MP, Blayau M, Dagorne M, et al. Neonatal screening of cystic fibrosis: diagnostic problems with CFTR mild mutations. *J Inher Metab Dis* 2007; 30: 613
- Middleton PG, Geddes DM, Alton EW. Protocols for in vivo measurement of the ion transport defects in cystic fibrosis nasal epithelium. *Eur Respir J* 1994; 7: 2050-6
- Davies JC, Davies M, McShane D, Smith S, Chadwick S, Jaffe A, Farley R, Collins L, Bush A, Scallan M, Pepper J, Geddes DM, Alton EW. Potential Difference Measurements in the Lower Airway of Children with and without Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 1015-1019.
- Mall M, Hirtz S, Gonska T, Kunzelmann K. Assessment of CFTR function in rectal biopsies for the diagnosis of cystic fibrosis. *J Cyst Fibr* 2004; Suppl 2: 165-9
- Daftary A, Acton J, Heubi J, Amin R. Fecal elastase-1: utility in pancreatic function in cystic fibrosis. *J Cyst Fibr* 2006; 5: 71-6
- Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr* 1998; 132: S89-95
- Bush A, Wallis C. Time to think again: cystic fibrosis is not an "all or none" disease. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 139-144
- Watson MS, Cutting GR, Desnick RJ, Driscoll DA, Klinger K, Mennuti M, et al. Cystic fibrosis population carrier screening: 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel. *Genet Med* 2004; 6: 387-91
- Borowitz D, Parad RB, Sharp JK, Sabadosa K, Robinson KA, Rock MJ, et al. Cystic Fibrosis Foundation practice guidelines for the management of infants with Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Metabolic syndrome during the first two years of life and beyond. *J Pediatr* 2009; 155: S106-16
- Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human Dnase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 637-42
- Wills PJ, Wodehouse T, Corkery K, et al. Short-term recombinant human DNase in bronchiectasis. Effect on clinical state and in vitro sputum transportability. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 413-417.
- Knowles MR, Durie PR. What is cystic fibrosis? *N Engl J Med* 2002; 347: 439-42
- Wallis C. Atypical cystic fibrosis: diagnostic and management dilemmas. *J R Soc Med* 2003; 96(Suppl;43): 2-10
- Boyle MP. Nonclassic cystic fibrosis and CFTR-related diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 96(Suppl 43): 2-10
- Rosenstein BJ. Nonclassic cystic fibrosis: a clinical conundrum. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 10-2
- McKone EF, 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
- Ellerman A and Bisgaard H. Longitudinal study of lung function in a cohort of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 1997; 10: 2376-2379.
- Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, Minnix SL, Carson JL, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 459-467.

Nutrición en fibrosis quística

Dr. Carlos Milla

The Stanford Cystic Fibrosis Center

Center for Excellence in Pulmonary Biology

Department of Pediatrics, Stanford University 770 Welch Rd. Suite 350. MC 5882.

Palo Alto, CA 94304; Ph: 650-723-5191; Fx: 650-723-5201

Si bien la fibrosis quística (FQ) es primariamente reconocida por la morbilidad pulmonar asociada a ella, las manifestaciones más tempranas que se notan en la mayoría de los pacientes están relacionadas con sus alteraciones gastrointestinales y nutricionales^(1,2). La ausencia de una función normal de la proteína de membrana CFTR (por sus siglas en inglés *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*) conduce a anomalías en las glándulas exocrinas que son más notorias en el tracto gastrointestinal por la destrucción del tejido pancreático acinar debido a la obstrucción ductular⁽³⁾. Como resultado, existe una pérdida de la capacidad de secretar enzimas pancreáticas y bicarbonato a el duodeno, lo que caracteriza a la insuficiencia pancreática (IP). Una consecuencia directa es la ausencia de degradación enzimática de nutrientes en el lumen superior del intestino, así como un decremento en la capacidad de neutralizar la acidez del contenido gástrico que evacua en el duodeno⁽⁴⁾. Un efecto perjudicial adicional es la precipitación de sales biliares debido al bajo pH duodenal⁽⁵⁾.

La combinación de la falta de actividad enzimática y ausencia de sales biliares conduce a la mala absorción de nutrientes ingeridos -especialmente grasas- que se manifiesta por la diarrea y el retardo del crecimiento. Sólo una minoría de los pacientes con FQ están afectados por mutaciones leves en el CFTR y ello conlleva a la preservación de su actividad secretora pancreática y estar libres de malabsorción significativa temprano en la vida. Sin embargo, este subgrupo de pacientes están todavía en riesgo de perder su función pancreática con el paso del tiempo⁽⁶⁾. Si bien está claramente establecido que la función pulmonar de los pacientes con FQ es el principal factor de predicción de muerte y que la tasa anual de disminución del VEF₁ es la variable, más importante para predecir mortalidad^(7,8); los factores responsables de la progresión de la enfermedad pulmonar a largo plazo no se han identificado completamente; mas aún, los factores envueltos en la preservación de la función pulmonar no están claros.

Varios estudios clínicos indican que el estado nutricional desempeña un papel importante en la progresión de la enfermedad pulmonar^(9,10). Estudios longitudinales apuntan a una ventaja de supervivencia para los pacientes con un status nutricional óptimo^(11,12). Los valores de la función pulmonar en si no parecen repercutir tan fuerte, y por lo

tanto, la supervivencia aparece más fuertemente asociada al crecimiento y en particular a la ganancia en talla⁽¹³⁾. Un segundo hallazgo importante de los estudios longitudinales es que los programas de tratamiento que ponen un mayor énfasis en maximizar la ingesta calórica reportan consistentemente los mejores resultados^(11,14). La insuficiencia pancreática con malabsorción crónica, las infecciones respiratorias recurrentes (predominantemente pulmonares y de senos paranasales), la inflamación crónica y el gasto de energía incrementado en combinación con la ingesta subóptima son importantes factores determinantes de la desnutrición en pacientes con FQ. Además, el deterioro progresivo de la función pulmonar contribuye a la desnutrición al influir en el gasto de energía y la actividad. Es aun más importante el tomar en cuenta que la enfermedad pulmonar incluso en sus fases subclínicas es un contribuyente temprano para el estado nutricional de los pacientes⁽¹⁵⁾. Está también claramente reconocido que la enfermedad pulmonar obstructiva aumenta el gasto de energía dadas las altas exigencias del trabajo respiratorio⁽¹⁶⁾ y esto es prominente en pacientes mayores con enfermedad pulmonar severa⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

Sin embargo, la temporalidad real de la relación causal entre la desnutrición y la disfunción pulmonar en la FQ no está completamente establecida. Esto es difícil de elucidar mas aún teniendo en cuenta que los estudios clínicos en los bebés diagnosticados por despistaje neonatal han demostrado la presencia de un proceso inflamatorio activo en las vías respiratorias incluso antes de que la disfunción pulmonar sea clínicamente aparente⁽²¹⁻²³⁾.

La mayoría de las personas con FQ tiene una mayor necesidad de calorías, estimada entre un 120 y 150% de los requisitos normales. Esto se piensa que es en parte debido a un mayor gasto de energía en reposo (REE)⁽²⁴⁻²⁶⁾. Los estudios en niños con FQ consistentemente han encontrado un REE mayor en comparación con los niños no afectados y tanto en los niños con enfermedad muy leve⁽²⁷⁾ como en los niños con diferentes grados de severidad de su enfermedad⁽²⁸⁾. Esta información se ha tomado como sugestiva de la presencia de un defecto genéticamente determinado en el metabolismo de estos niños que incrementa sus requerimientos de energía.

Sin embargo, las investigaciones en los bebés diagnosticados por despistaje neonatal con el uso de la metodología más apropiada han demostrado que es el REE está dentro de los valores observados en bebés sin FQ^(31,32). Esta evidencia establece claramente que el gasto de energía en los bebés con FQ es comparable a los controles sanos y que el déficit

Correspondencia: The Stanford Cystic Fibrosis Center, Center for Excellence in Pulmonary Biology, Department of Pediatrics, Stanford University 770 Welch Rd. Suite 350. MC 5882. Palo Alto, CA 94304; Ph: 650-723-5191; Fx: 650-723-5201.