

## Protocolos de Patología respiratoria

### Patología pulmonar en la fibrosis quística

S. JIMÉNEZ TREVIÑO, C. BOUSOÑO GARCÍA, P. RUIZ DEL ÁRBOL

*Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.*

#### INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística (FQ) o Mucoviscidosis es la enfermedad más frecuente de las autosómicas recesivas graves en la población del norte de Europa<sup>(1)</sup>. Su incidencia se estima en 1 afectado de cada 2.000-4.000 nacimientos dependiendo de la población, con una tasa de portadores de 1 por cada 25<sup>(2)</sup>. En España no se han realizado estudios epidemiológicos, pero se asume una incidencia de 1/2500<sup>(3)</sup>. El gen CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) se identificó en 1989 en la región 7q31 y codifica una proteína de 1.480 aminoácidos y 168 kDa.<sup>(4,5)</sup> La proteína CFTR es un canal de cloro que se localiza en la membrana de las células epiteliales y se expresa en las células secretoras, senos paranasales, pulmones, páncreas, hígado y aparato reproductor regulando el flujo de electrolitos y agua, por lo que las manifestaciones clínicas de la enfermedad incluirán en mayor o menor medida todos estos órganos o sistemas. Un defecto en CFTR tiene como consecuencia la retención de iones cloruro en las células epiteliales bronquiales, y una secreción rica en cloruro sódico y agua en el sudor, produciendo, en definitiva, un aumento en la reabsorción de agua y sal en el epitelio bronquial, lo que lleva a una disminución de líquido en la luz aumentando así la viscosidad de las secreciones. Ésto disminuye el aclaramiento mucociliar llevando finalmente a una obstrucción de las vías aéreas pequeñas por las secre-

ciones de difícil movilización, creando así un medio favorable para el desarrollo de agentes infecciosos<sup>(1)</sup>. Se han descrito más de 1.000 mutaciones del gen CFTR en la actualidad<sup>(6)</sup>. La mutación más frecuente se debe a la pérdida del aminoácido fenilalanina en el codón 508 ( $\Delta F508$ ). Esta mutación representa alrededor del 70% de los cromosomas FQ en las poblaciones de origen europeo. En España, la mutación  $\Delta F508$  se encuentra en el 53% de los afectados de FQ, sin embargo se ha observado una frecuencia mucho mayor en el norte de la península (País Vasco, Asturias) donde alcanza el 70-80%<sup>(1,3,7)</sup>.

#### Diagnóstico

Las conclusiones de la Conferencia de Consenso de la *Cystic Fibrosis Foundation* sobre el diagnóstico de la FQ fueron que puede establecerse el diagnóstico en presencia de:

- Uno o más de los tres siguientes: rasgos fenotípicos característicos de FQ (Tabla I), o historia de la enfermedad en hermanos o primos hermanos, o tripsina inmunorreactiva elevada en un test de screening neonatal
- Junto con lo que denominan "evidencia de disfunción del CFTR" mediante uno o más de los tres siguientes: concentración de cloro en sudor > 60 mmol/l, presencia de 2 mutaciones "causantes de enfermedad", o anomalías características en la diferencia de potencial transepitelial (PD) nasal<sup>(8,9)</sup>.

*Correspondencia:* Santiago Jiménez Treviño. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. C/Celestino Villamil s/n. 33006 Oviedo. *Correo electrónico:* principevegeta@hotmail.com

© 2007 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
 Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-NoComercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

**TABLA I.** RASGOS FENOTÍPICOS CARACTERÍSTICOS DE FQ

- Enfermedad sinopulmonar crónica sugestiva
- Alteraciones características gastrointestinales y nutricionales
- Síndromes debidos a las pérdidas excesivas de sal por el sudor
- Ausencia bilateral de conductos deferentes en los varones
- Síndromes debidos a pérdida excesiva de sal por el sudor

### Test del sudor

El test del sudor sigue siendo esencial para efectuar el diagnóstico de la FQ en muchos pacientes y se mantiene patológico durante la vida del paciente. Para la confirmación del diagnóstico es indispensable la obtención de 2 test fiables positivos en un Centro de referencia. El único método aceptado universalmente como fiable es el denominado test cuantitativo de iontoforesis con pilocarpina, o método de Gibson & Cooke. Una concentración de cloro superior a 60 mmol/l es característica de la FQ, concentraciones entre 40 y 60 mmol/l se consideran intermedios, y menos de 40 mmol son normales. Se estima que 98-99% de los pacientes con FQ tienen concentraciones de cloro en sudor de más de 60 mmol/l, entre 1% y 2% de 40 a 60 mmol/l, y raramente se diagnostican pacientes con valores de menos de 40 mmol/l.<sup>(9,10)</sup>

### Medida de la diferencia de potencial nasal

En el paciente afecto de FQ la diferencia de potencial nasal está elevada más del doble de las cifras del sujeto sano. La existencia de pólipos nasales, inflamación, o trauma alteran las propiedades bioeléctricas del epitelio nasal, y además es una prueba que exige mucha dedicación por personal experto, por lo que su indicación estaría restringida a los pacientes en quienes existen dificultades para establecer el diagnóstico de FQ mediante la prueba del sudor y/o estudio genético<sup>(9-11)</sup>.

### Estudio genético

Hoy en día el diagnóstico genético es el complemento necesario del test del sudor. La determinación del genotipo de un paciente se lleva a cabo a través del análisis de las mutaciones más frecuentes. Ésto es posible de forma rápida y eficaz gracias a diferentes kits comerciales habituales en los laboratorios de diagnóstico molecular que permiten un nivel de detección del 66-77%, dependiendo de las muta-

ciones estudiadas, permitiendo detectar directamente y específicamente entre 8 y 31 mutaciones. Si la búsqueda con estos kits es negativa se debe realizar un rastreo completo del gen. Debido a que la mayoría de mutaciones en el gen CFTR son puntuales, las técnicas más utilizadas son la electroforesis en gradiente de geles desnaturalizantes y el análisis de la conformación de la cadena sencilla con los que se alcanza un nivel de detección del 98%. El conocimiento de las dos mutaciones de FQ en un individuo confirma el diagnóstico, pero si solamente se llega a conocer una mutación, puede tratarse de un portador sano de una mutación de FQ<sup>(1,3)</sup>.

### PATOLOGÍA PULMONAR EN LA FIBROSIS QUÍSTICA

Como hemos referido anteriormente la FQ es una enfermedad multisistémica, y debemos darle importancia a los aspectos del paciente de forma integral (nutrición, manifestaciones digestivas, calidad de vida, etc.) pero en esta actualización nos centraremos sólo en la patología pulmonar.

La afectación respiratoria condiciona el pronóstico de esta enfermedad, siendo responsable del 90% de los fallecimientos en estos pacientes. Resulta directa o indirectamente de la pérdida de las funciones de la proteína CFTR a nivel de las células epiteliales del tracto respiratorio. Las anomalías del transporte iónico son las consecuencias más visibles. La modificación de la composición de las secreciones que de ello se deriva se asocia a una inflamación bronquial precoz, que lleva progresivamente a una broncopatía crónica obstructiva, dilataciones bronquiales, enfisema con destrucción de parénquima, y finalmente a una insuficiencia respiratoria crónica y mortal<sup>(1,12)</sup>.

### Historia natural de la enfermedad

Las manifestaciones respiratorias están presentes en el 75% de los lactantes en el primer año de vida. Es frecuente que las manifestaciones respiratorias se inicien con tos seca y dificultad respiratoria catalogados de bronquiolitis o bronquitis recidivantes. En los niños en edad preescolar y escolar los síntomas respiratorios se presentan como infecciones respiratorias recurrentes, tos crónica productiva con expectoración purulenta o como asma bronquial de evolución tórpida. Se asocia frecuentemente fatiga, anorexia y pérdida de peso que contribuyen a la alteración del estado general del paciente. A medida que van creciendo la mayoría de estos pacientes presentan neumonías de repetición o bronquitis

crónica progresiva con el desarrollo de bronquiectasias que van evolucionando a una insuficiencia respiratoria<sup>(9)</sup>.

### Epidemiología de la infección broncopulmonar crónica

La sobreinfección broncopulmonar es constante en el curso de la FQ. Se caracteriza por la presencia fundamentalmente de determinados gérmenes: *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. *S. aureus* y *H. influenzae* son las bacterias más frecuentemente aisladas en el tracto pulmonar de niños con FQ. A diferencia de otras enfermedades, la FQ exhibe una clara distribución de gérmenes adquiridos en función de la edad. *S. aureus* es usualmente el primer patógeno aislado de la vía aérea de los pacientes con FQ, con una tasa de infección que disminuye con la edad, mientras que por su parte la tasa de *P. aeruginosa* se incrementa. La presencia de *S. aureus* en el tracto respiratorio en forma intermitente debe obligar a su erradicación completa por ser quien mayor destrucción produce en la vía aérea. A través de este invasor primario, la *P. aeruginosa* ve facilitada su entrada y posterior colonización. Si bien ambas bacterias pueden coexistir, el desarrollo abundante de *P. aeruginosa* puede inhibir el crecimiento de *S. aureus*. La infección por *P. aeruginosa* suele ocurrir alrededor de los 10 años de vida, aunque puede ser más precoz. Es en gran parte responsable de la degradación pulmonar. La mediana de la supervivencia de los pacientes no colonizados es de 51 años, mientras que la de aquellos colonizados por *P. aeruginosa* se reduce a 29 años. La infección por *H. influenzae* es precoz, siendo la mayoría cepas no encapsuladas donde sólo el 20% son productoras de  $\beta$ -lactamasas. Puede producir colonización crónica con deterioro significativo de la función pulmonar. *Burkholderia cenocepacia* (previamente denominada *Burkholderia cepacia*, y antes de ello, *Pseudomonas cepacia*) emergió en 1970 como un patógeno en FQ. Debido a la evidencia de infección cruzada y al impacto sobre la función pulmonar (especialmente en adolescentes y adultos), todos los centros tienden a aislar a aquellos pacientes colonizados con esta bacteria. A menudo es muy resistente a todos los antibióticos y fácilmente transmisible. En los últimos años se ha incrementado el aislamiento de otros patógenos, como la *Sternotrophomonas maltophilia* y *Alcaligenes xylosoxydans*.

El análisis del esputo debe hacerse de manera rutinaria en cada visita y en las exacerbaciones pulmonares<sup>(1,3,5,13)</sup>.

### Complicaciones respiratorias

#### Neumotórax

El neumotórax, producto de la ruptura de bullas subpleurales, tiene una incidencia entre los pacientes afectados de FQ de entre el 3 y el 19%, siendo más frecuente en los pacientes adultos. No existen preferencias por el lado afectado ni por sexo. Pueden ser pequeños o de gran tamaño, y se asocian a dolor (50%) y dificultad respiratoria (65%); sólo 16% son asintomáticos. El tratamiento del neumotórax varía en función del tamaño de éste:

- El neumotórax de pequeño tamaño (< 20% del volumen del hemitórax afectado) y asintomático puede tratarse simplemente con observación hospitalaria, reposo y oxigenoterapia.
- Para la resolución del neumotórax de gran tamaño (> 20% del volumen del hemitórax) y/o sintomático, la expansión del pulmón puede conseguirse lentamente mediante el emplazamiento de un tubo torácico bajo agua. Cuando el flujo de aire disminuye puede proponerse una succión suave, junto con oxígeno al 100%, para favorecer la resolución del neumotórax. Si el neumotórax persiste más de 5-7 días o aparece uno nuevo, han de considerarse otras maniobras (bullectomía, pleurodesis química) para obliterar la cavidad pleural, aunque esta cuestión está muy discutida dado que cualquier cirugía pulmonar por poco agresiva que sea puede suponer un inconveniente en un futuro trasplante pulmonar<sup>(14-16)</sup>.

#### Hemoptisis

El primer episodio de hemoptisis asusta por lo que es necesario tranquilizar al paciente y sus familiares. La hemoptisis "minor" es frecuente, y va asociada habitualmente a exacerbaciones pulmonares. Su tratamiento consiste en controlar la infección respiratoria subyacente<sup>(12)</sup>. Se define hemoptisis masiva como aquella que produce un sangrado de más de 240 - 300 ml en 24 h, la que da lugar a episodios recurrentes de hemoptisis moderada, o un sangrado recurrente que pone en peligro la vida del paciente. Aproximadamente, el 1% de los enfermos con FQ va a tener un episodio de hemoptisis masiva cada año, siendo la frecuencia mayor entre los que sobrepasan los 16 años de vida, y asocia a una mortalidad del 50-85%. El tratamiento de la hemoptisis masiva consta de unas medidas generales que deben adoptarse en cualquier hemoptisis (mantenimiento de la integridad de la

**TABLA II.** CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ABPA ADAPTADOS A PACIENTES CON FQ

Dos de los siguientes criterios	Al menos dos de los siguientes criterios
Positividad del test cutáneo a <i>Aspergillus fumigatus</i>	Broncoconstricción reversible
Precipitinas séricas frente a <i>Aspergillus fumigatus</i>	Eosinofilia > 1.000/mm <sup>3</sup>
IgE sérica > 1.000 UI/ml	Infiltrados pulmonares
	Cultivo positivo de <i>Aspergillus fumigatus</i> en esputo
	Esputo purulento
	Buena respuesta terapéutica a corticoides

vía aérea, reposo, corrección de factores desencadenantes) y otras medidas específicas de la peculiaridad de los enfermos con FQ: antibióticos por vía intravenosa, suspender la fisioterapia, reducir toda terapia inhalada. Si con éstas medidas no fuera suficiente la opción terapéutica elegida por la mayoría es la embolización. La fibrobroncoscopia se usará fundamentalmente cuando la vida del paciente corra un peligro inmediato por el sangrado agudo<sup>(15,16)</sup>.

#### **Atelectasias**

La atelectasia lobar o segmentaria se presenta entre un 5-10% de los pacientes, especialmente adultos. Se producen por tapones de secreciones espesas o como complicación de una aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). El tratamiento consiste en intensificación de la fisioterapia respiratoria, administración de antibióticos, broncodilatadores inhalados y, en ocasiones, corticoides sistémicos<sup>(3,16)</sup>. Si no se resuelve con estas terapias, se optará por aerosolterapia con DNasa recombinante o suero salino hipertónico; distensión de las vías aéreas mediante mecanismos generadores de presión positiva en la vía aérea; fibrobroncoscopia o broncoscopia rígida donde al final del broncoaspirado y lavado, se administra DNasa<sup>(16)</sup>.

#### **Aspergilosis broncopulmonar alérgica**

En Europa se estima una prevalencia de esta entidad de en torno al 8% entre los pacientes afectados de FQ. El diagnóstico es difícil en los pacientes con FQ, ya que la clínica y los hallazgos tanto radiológicos como de laboratorio pueden ser similares a los detectados en la propia FQ. Por ello se han adaptado los criterios de ABPA para los fibróticos quísticos tal como se muestra en la tabla II. El tratamiento de elección son los esteroides por vía oral: prednisona en dosis de 0,5-1 mg/kg/día, diariamente, durante 2 semanas y, posteriormente, se continuará con la misma dosis a días

alternos, durante 3 a 6 meses, según evolución clínica, radiológica e inmunológica. El control de la respuesta al tratamiento se llevará a cabo mediante la valoración de la mejoría clínica, de la función pulmonar, así como del descenso de la IgE sérica total<sup>(16,17)</sup>.

#### **Tratamiento de la infección respiratoria**

Debe ser siempre agresivo y precoz, seleccionando el tratamiento antibiótico atendiendo a las sensibilidades de los microorganismos en las muestras de esputo del paciente, y usando dosis más altas de lo habitual, para lograr concentraciones eficaces en las secreciones bronquiales. Se administran por diferentes vías: intravenosa, oral o inhalatoria, dependiendo de las características individuales de cada paciente<sup>(16,18)</sup>.

El tratamiento precoz ante el primer aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en esputo, en los pacientes clínicamente estables, puede retrasar la infección bronquial crónica. La mayoría de los autores recomiendan administrar ciprofloxacino por vía oral, asociado a colistina o tobramicina aerosolizados durante un período mínimo de 21 días, o bien un ciclo de antibióticos a los cuales sea sensible este germen, administrados por vía intravenosa. Estas estrategias antibióticas de erradicación de *Pseudomonas* han demostrado su eficacia a corto plazo en la erradicación, pero faltan estudios para determinar si el paciente realmente obtiene un beneficio clínico a largo plazo<sup>(19)</sup>. Si la *P. aeruginosa* no se logra erradicar en esputo, debe repetirse de nuevo el ciclo. Si aun así continúa persistiendo, debe considerarse que existe una colonización-infección bronquial crónica y se tratará siguiendo las pautas de colonización pulmonar crónica por *P. aeruginosa*<sup>(16)</sup>.

#### **Colonización-infección bronquial crónica**

Se considera colonización/infección bronquial crónica el aislamiento de un germen en el esputo al menos en tres

TABLA III. SÍNTOMAS Y SIGNOS DE EXACERBACIÓN PULMONAR

Síntomas	Signos
Aumento de la frecuencia y duración de la tos	Aumento de la frecuencia respiratoria y uso de la musculatura respiratoria accesoria
Aumento de la producción del esputo	Empeoramiento en la auscultación pulmonar
Cambios en consistencia y color del esputo	Descenso de los parámetros funcionales respiratorios
Aumento de la disnea	Disminución de la saturación arterial de oxígeno
	Pérdida de peso
	Fiebre, leucocitosis
	Hemoptisis

cultivos sucesivos durante un período de 6 meses. La elección del antibiótico y la vía de administración dependen del germen aislado en esputo de forma repetida en fase estable. En pacientes con infección bronquial crónica por *P. aeruginosa*, la vía de administración más comúnmente recomendada es la inhalada. En la infección bronquial por otros gérmenes no existe evidencia suficiente sobre la eficacia de esta vía de administración. Los antibióticos más frecuentemente utilizados son: tobramicina (100-200 mg/12 h), gentamicina (80-200 mg/12 h); y colistina (1-2 millones de unidades/12 h). La administración periódica de ciclos de antibióticos intravenosos (cada 3 o 4 meses) en pacientes con infección crónica por *Pseudomonas*, aportan buenos resultados clínicos y de supervivencia, pero conllevan un incremento importante en el coste<sup>(3,10,16)</sup>.

#### Tratamiento en las exacerbaciones respiratorias

La exacerbación respiratoria se define por un conjunto de síntomas, signos y resultados de pruebas complementarias (Tabla III). No existe una definición estricta que distinga las exacerbaciones leves, moderadas y graves. Se considera exacerbación grave cuando hay un descenso acentuado del FEV<sub>1</sub> (de un 15 o un 20% respecto al basal) y/o el paciente no ha respondido a los antibióticos orales y/o presenta insuficiencia respiratoria. El objetivo del tratamiento antibiótico es volver a la situación basal clínica y funcional que tenía el paciente antes de la exacerbación. La duración del tratamiento suele ser de dos semanas, pero pueden necesitarse tres o más semanas en los pacientes con enfermedad pulmonar muy grave<sup>(10)</sup>. El tratamiento se basa en tres pilares fundamentales: antibioterapia, fisioterapia respiratoria y nutrición adecuada. Siempre que sea posible, los antibióticos deben ser elegidos en función de los microorganismos aislados en el esputo y de

su sensibilidad antibiótica<sup>(16)</sup>. En las exacerbaciones leves-moderadas se intentará usar la antibioterapia por vía oral y, como norma general, en ciclos de 14 días de duración<sup>(10,16)</sup>. Las exacerbaciones graves exigen tratamiento hospitalario, con antibioterapia intravenosa, según la sensibilidad del germen responsable, durante 14-21 días. El régimen antibiótico utilizado habitualmente consiste en la asociación de una cefalosporina activa frente a *Pseudomonas* y un aminoglucósido. La ceftazidima suele ser el antibiótico de primera elección, aunque se siguen publicando estudios con nuevas pautas antibióticas en busca de los mejores resultados con menores secundarismos: la combinación de meropenem y tobramicina se ha mostrado como una buena alternativa a la ceftazidima<sup>(20)</sup>, y el uso de la tobramicina intravenosa una vez al día (habitualmente se instaura 3 veces al día) muestra la misma eficacia pero con menor nefrotoxicidad<sup>(21)</sup>. El tratamiento antibiótico intravenoso en domicilio se ha mostrado útil en las exacerbaciones leves o moderadas, para mejorar la calidad de vida de los pacientes y disminuir el coste hospitalario. Algunos clínicos utilizan la combinación de antibioterapia intravenosa e inhalada, para lograr incrementar al máximo los niveles del fármaco en el lugar de la infección. El tratamiento de los pacientes colonizados por *S. aureus* y *Haemophilus influenzae* pueden tratarse solamente con betalactámicos, por vía oral o intravenosa. A esta terapia hay que añadir la intensificación de la fisioterapia respiratoria, contemplar el uso de broncodilatadores, a ser posible efectuando una prueba broncodilatadora previa para valorar su utilización, y una adecuada nutrición<sup>(16)</sup>.

#### Tratamientos para fluidificar y expulsar las secreciones

Los esfuerzos para intentar fluidificar y expulsar las espesas y viscosas secreciones de la vía aérea de los pacientes con



FQ son un punto fundamental en el tratamiento de la FQ. De esta forma, en el tratamiento de la enfermedad es un pilar fundamental la rehabilitación respiratoria, tanto con técnicas que facilitan la eliminación de las secreciones (fisioterapia respiratoria convencional, drenaje autógeno, respiración de ciclo activo) como las ayudas mecánicas para la eliminación de las secreciones (máscara de presión positiva espiratoria, flutter, compresión torácica de alta frecuencia...). Los tratamientos farmacológicos orientados en este aspecto han mostrado mejoría clara respecto a placebo en ensayos clínicos aleatorizados, aunque su uso no está todavía extendido.

La DNAsa inhalada recombinante humana nebulizada mostró una mejoría de la función pulmonar y disminución del número de exacerbaciones, mejorando también la calidad de vida<sup>(18)</sup>.

El suero salino hipertónico inhalado aumenta el aclaramiento mucociliar y mejora la función pulmonar. En un reciente estudio se administró suero salino hipertónico precedido por un broncodilatador (ya que en algunos pacientes produce broncoconstricción) dos veces al día durante 48 semanas, resultando en una mejoría de la función pulmonar y menores exacerbaciones que el grupo que recibió placebo<sup>(22)</sup>. Otros agentes osmóticos inhalados como el manitol en dispositivo de polvo seco están todavía en fases tempranas de ensayos clínicos<sup>(18)</sup>.

### Terapias anti-inflamatorias

A nivel de la vía aérea del paciente con FQ existe una importante actividad inflamatoria a expensas fundamentalmente de los neutrófilos, y por tanto es otro punto sobre el que actuar a nivel terapéutico.

Los corticoides orales demostraron un beneficio en la función pulmonar, pero su uso a largo plazo está claramente limitado por sus efectos secundarios<sup>(18)</sup>, indicándose sólo en pautas cortas en el tratamiento de las exacerbaciones agudas que cursan con broncoespasmo y no responden al tratamiento convencional con antibióticos y en la ABPA. Los corticoides inhalados muestran una mejoría de la hiperreactividad bronquial, no demostrando mejoría a largo plazo en la función pulmonar, limitándose su uso a los pacientes con hiperreactividad bronquial<sup>(10,18)</sup>.

El ibuprofeno a dosis altas mostró una mejoría de la función pulmonar sobre todo en niños de 5 a 13 años, pero su

uso está limitado también por sus efectos secundarios a largo plazo, y a que niveles inadecuados inducen un paradójico efecto pro-inflamatorio con un aumento de la migración de neutrófilos a la vía aérea. Intentos de obtener este mismo beneficio con otros derivados eicosanoides han dado resultados dispares. Por ejemplo, se ha tenido que parar un ensayo clínico con antagonistas de los leucotrienos por observarse complicaciones pulmonares durante el mismo. La administración en aerosol de interferon gamma 1b no obtuvo mejoría respecto al placebo<sup>(18)</sup>.

### Otras vías de tratamiento

En la actualidad se están estudiando nuevas vías de tratamiento que todavía están en fases preliminares en ensayos clínicos.

Una de las vías que se estudia es intentar restaurar el transporte de iones hacia las secreciones bronquiales a través de vías alternativas no dependientes del CFTR. El denufosol tetrasódico es un agonista de un receptor P2Y2 que se encuentra en el epitelio respiratorio y que al activarlo produce secreción de cloro y aumento del aclaramiento de las secreciones. Los ensayos clínicos en Fase II han demostrado mejoría en la fluidificación del esputo, y ha empezado la Fase III de un ensayo que mostrará si el tratamiento prolongado mejora la función pulmonar de los pacientes. También se ha intentado inhibir de forma directa el excesivo transporte de sodio que ocurre en la vía aérea del paciente con FQ, con amiloride nebulizado, sin éxito clínico. Nuevas moléculas bloqueantes de canales del sodio han mostrado eficacia en modelos animales y están preparándose para iniciarse ensayos en humanos<sup>(18)</sup>.

También se están realizando investigaciones con reguladores y moduladores del CFTR. Ya hemos comentado que hay descritas más de 1000 mutaciones del gen del CFTR, pero el 75% de los pacientes están agrupados en torno a 15 mutaciones. El mejor conocimiento de la consecuencia de la mutación del gen está llevando a nuevas terapéuticas dirigidas hacia el defecto específico del gen. Por ejemplo: las mutaciones clase I se caracterizan por presentar proteínas incompletas incapaces de llegar a la membrana debido a que la mutación codifica un codón de parada en la transcripción de la proteína. Algunos aminoglucósidos como la gentamicina han mostrado capacidad de producir una transcripción anómala "saltándose" los ribosomas estos codones

de parada anómalos consiguiéndose una proteína de tamaño y funcionalidad normal<sup>(23)</sup>.

De la misma manera, se están investigando moléculas capaces de subsanar los defectos de otras mutaciones (por ejemplo curcumina en mutaciones clase II, flavonoides en mutaciones clase III y IV...)<sup>(18)</sup>.

Por supuesto, se sigue investigando la terapia génica para reemplazar el CFTR usando transferencia genética con vectores, siendo el objetivo principal llegar al núcleo de las células diana (células del epitelio bronquial) y conseguir la expresión de una proteína CFTR no anómala, manteniendo esta expresión de por vida, siendo éste el escollo más importante con el que se encuentran en la actualidad. Recientemente se ha publicado una excelente revisión sobre este tema<sup>(24)</sup>.

Como hemos visto, al conocer mejor la fisiopatología de la enfermedad cada vez se abren más caminos para ayudar a combatirla, con el objetivo que tenemos que tener siempre en mente: alargar la supervivencia de nuestros pacientes con FQ con una cada vez mejor calidad de vida.

## BIBLIOGRAFÍA

- Sermet-Gaudelus I, Lenoir G, Berche P, Ricour C, Lacaille F, Bonnefont JP et al. Mucoviscidose: physiopatologie, génétique, aspects cliniques et thérapeutiques. *Encycl Méd Chir (editions Scientifiques Medicales Elsevier SAS, Paris).* Pédiatrie 2002; 4-060-P-10, 23p.
- Molina JA, Maldonado J. Fibrosis Quística. En: *Tratado de Pediatría*, Cruz M. 8ª ed. Madrid: Ergón S.A.; 2001: p.1031-1040.
- Federación Española contra la Fibrosis Quística. Libro blanco de atención a la Fibrosis Quística. Valencia: Edición Federación Española contra la Fibrosis Quística; 2002.
- Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245(4922):1073-1080.
- Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245(4922): 1066-1073.
- Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. 2003. [www.genet.sickkids.on.ca](http://www.genet.sickkids.on.ca)
- Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 1993; 73(7):1251-1254.
- Rosentein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *J Pediatr* 1998; 132: 589-599.
- Vazquez CC. Diagnóstico de la Fibrosis Quística. *An Esp Pediatr* 1999; 50(5):431-438.
- Máiz L, Baranda R, Coll R, Prados C, Vendrelle M, Escibano A, et al. Normativa del diagnóstico y el tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 316-324.
- Alton EW, Currie D, Logan-Sinclair R, Warner JO, Hodson ME, Geddes DM. Nasal potential difference: a clinical diagnostic test for cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1990; 3(8):922-926.
- Orenstein DM, Winnie GB, Altman H. Cystic fibrosis: a 2002 update. *J Pediatr* 2002; 140(2):156-164.
- Vega-Briceño LE, Sánchez I. Fibrosis quística: Actualización en sus aspectos básicos. *Rev Chil Pediatr* 2005; 76: 464-470.
- Flume PA, Strange C, Ye X, Ebeling M, Hulsey T, Clark LL. Pneumothorax in cystic fibrosis. *Chest* 2003; 123: 217-221.
- Prados C, Máiz L, Antelo C, Baranda F, Blázquez J, Borro JM, et al. Fibrosis quística: consenso sobre el tratamiento del neumotórax y de la hemoptisis masiva y sobre las indicaciones del trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 411-416.
- Grupo de Trabajo para el Estudio de la Enfermedad Asmática en el niño. Fibrosis quística. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 61 - 70
- de Almeida MB, Bussamra MH, Rodrigues JC. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in paediatric cystic fibrosis patients. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7:67-72.
- Rowe SM, Clancy JP. Advances in cystic fibrosis therapies. *Curr Opin Pediatr*. 2006; 18:604-613.
- Wood DM, Smith AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 25: CD004197.
- Blumer JL, Saiman L, Konstan MW, Melnick D. The Efficacy and Safety of Meropenem and Tobramycin vs Ceftazidime and Tobramycin in the Treatment of Acute Pulmonary Exacerbations in Patients With Cystic Fibrosis. *Chest*. 2005; 128: 2336-2346.
- Smyth A, Tan K, Hyman-Taylor P, Mulheran M, Lewis S, Stableforth D, et al. Once versus three-times daily regimens of tobramycin treatment for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis—the TOPIC study: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365:573-578.
- Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, et al. A Controlled Trial of Long-Term Inhaled Hypertonic Saline in Patients with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2006; 354:229-240.
- 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: 1433-14441.
- Lee TW, Matthews DA, Blair GE. Novel molecular approaches to cystic fibrosis gene therapy. *Biochem J*. 2005 April 1; 387(Pt 1): 1-15.