

# FIBROSIS QUÍSTICA

Abril 24

## QUÉ ES



Enfermedad **multisistémica**, de origen **genético**, causada por una **mutación patológica del gen CTFR** que codifica una proteína reguladora transmembrana y cuyos síntomas típicos incluyen **infecciones pulmonares** persistentes, **insuficiencia pancreática** y niveles elevados de **cloruro en el sudor**, si bien muchos pacientes tendrán síntomas leves o atípicos.

## PATOGENIA



La función anormal de esta proteína produce **movilización anormal de agua y electrolitos** con **secreciones espesas** en los epitelios donde se encuentran (tubo **digestivo**, aparato **respiratorio**, **glándulas sudoríparas** y **conductos deferentes**) que conducen a los síntomas de la enfermedad.

### Prevalencia:

En **Europa**, la prevalencia media al nacimiento es de **1/5.000**. Disminuye con los cribados neonatales. Sin embargo, el incremento de supervivencia determina un aumento de prevalencia media en la población general estimándose 0.8 casos/100.000 hab. Gran variación de ambas tasas dependiendo de la ubicación geográfica.

**Una de cada 25 personas será portadora** de la enfermedad.

## HERENCIA

**Herencia Autosómica Recesiva**, por mutación patológica en el gen CFTR, localizado en el **brazo largo del cromosoma 7 (7q31.2)**. Mas de **2000 mutaciones descritas** en dicho gen. Codifica la glucoproteína CFTR, un transportador transmembrana de los epitelios secretores como regulador de cloro, mediado por AMPc y bicarbonato. La **mutación más frecuente** es la **F508**, una **delección de tres nucleótidos** que llevan a la pérdida del aminoácido fenilalanina en la posición 508 de la proteína (el 40% en Europa).

## SÍNTOMAS

### RESPIRATORIOS:

El CFTR defectuoso produce **secreciones mucopurulentas espesas**, **alteración del aclaramiento mucociliar**, infección crónica y daño pulmonar estructural progresivo. Clínicamente **infecciones bacterianas y fúngicas** recurrentes o crónicas, **bronquiectasias** e **insuficiencia respiratoria**.

### DIGESTIVOS:

La **obstrucción** persistente de los conductos, la **fibrosis** y la **infiltración grasa** provocan **pancreatitis de repetición** e **insuficiencia pancreática** exocrina. En el tracto gastrointestinal, la secreción defectuosa de bicarbonato puede provocar obstrucción del moco intestinal e **íleo meconial**. A nivel hepático **ictericia neonatal**, enfermedad hepática, hígado graso, **cirrosis** y **cálculos biliares**. En la vía biliar, **colangitis esclerosante primaria**

### REPRODUCTIVOS:

En el **varón** ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes con **azoospermia** e **infertilidad**. En la **mujer** dará lugar a un **moco cervical espeso**, **disminución de la fertilidad** e **incontinencia urinaria**.

### GLÁNDULAS SUDORÍPARAS Y PIEL:

Alcalosis metabólica hipoclorémica, **deshidratación** y **queratodermia palmoplantar acuagénica**.

### URINARIO

Aumento de **cálculos** urinarios

### PSIQUIÁTRICOS:

Mayor prevalencia de **ansiedad** y **depresión**.



# FIBROSIS QUÍSTICA

Abril 24

## DIAGNÓSTICO



En los últimos 20 años, con las pruebas de cribado, se ha pasado de un 10% hasta un **90% de detección actual antes de los 6 meses** de vida.

Se utilizan varias estrategias de **detección de recién nacidos**, la mayoría de las cuales utilizan una prueba **bioquímica** inicial (comúnmente medición de **tripsinógeno inmunorreactivo** a partir de una gota de **sangre seca**) seguida de pruebas **genéticas** o pruebas de **cloruro en el sudor**, o ambas.

Para el **diagnóstico de FQ**, se precisa:

- Una o más características fenotípicas típicas** de la FQ: enfermedad pulmonar crónica, sinusitis crónica, anomalías gastrointestinales características, sdmes de pérdida de sal, azoospermia obstructiva, historia de FQ en un hermano, prueba de detección positiva en recién nacidos.
- MÁS al menos uno** de los siguientes:
  - Concentración elevada de **cloruro en el sudor**.
  - Dos mutaciones conocidas del gen CFTR** que causan FQ en alelos separados: Se usan paneles genes que detectan las mutaciones del gen más comunes en la población a estudio, si bien al existir tantas mutaciones distintas, en algunos casos pueden no ser detectadas y tener que ampliar los genes estudiados.
  - Anomalías en las pruebas NPD** (test que mide anomalías en el transporte de iones a través del epitelio nasal) que son típicas de la FQ

## NUEVAS TERAPIAS

- Moduladores de CRTF:** *Ivacaftor, tezacaftor, lumacaftor...* solos o asociados, son fármacos que aumentan la cantidad de mRNA de CTFR, **aumentando la actividad de los canales CRTF**. Existen múltiples enfoques: moduladores, potenciadores y correctores de CFTR, amplificadores de ARNm CFTR (proteostasis); agentes para la detención de mutaciones prematuras o reemplazo de ARNm. Múltiples ensayos clínicos en la actualidad.
- Terapia antiinfecciosa:** la amenaza emergente de la resistencia a los antimicrobianos tiene implicaciones pronunciadas en la fibrosis quística por lo que se están desarrollando nuevos agentes antiinfecciosos.
- Nuevos antiinflamatorios:** ensayos clínicos están probando nuevos agentes que atenúan la inflamación. *Acebilustat* es un inhibidor de los leucotrienos o *Lenabasum* que es un agonista del receptor cannabinoide 2 con propiedades antifibrosantes y antiinflamatorias.

## TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

### ENFERMEDAD PULMONAR

- Seguimiento: **Espirometría (FEV1)** como referencia para seguimiento), pruebas de imagen para detectar **bronquiectasias (TAC preferente)** y **cultivos de esputo** para detectar patógenos de forma precoz.
- Esencial la prevención de infecciones y erradicación de las mismas de forma precoz (implicados de forma frecuente *P.aeruginosa* y *S.aureus*).
- Fisioterapia** respiratoria.

### ENFERMEDAD PANCREÁTICA

- Seguimiento de la función pancreática exocrina con **elastasa fecal**.
- Terapia de reemplazo de **enzimas pancreáticas** de por vida y suplementos de **vitaminas liposolubles (A, D, E y K)** con seguimiento nutricional especializado.
- Manejo de **diabetes** relacionada con la fibrosis quística (afecta a aproximadamente el 35 % de los adultos)

### ENFERMEDAD INTESTINAL

- La enfermedad intestinal, puede ser simple (solo dilatación del intestino) o compleja con complicaciones que incluyen obstrucciones, vólvulo, necrosis, atresia o perforación (que requieren cirugía).
- Estudios sugieren efecto beneficioso de los **probióticos** en personas con fibrosis quística.

### OTRAS ALTERACIONES

- Depresión y ansiedad** son comunes en pacientes con FQ.
- Presencia de **autoanticuerpos** en cerca del 80% de pacientes con FQ: anti-*Saccharomyces cerevisiae*, los anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilo y el péptido anticitrulinado. La mayoría de las personas no tienen manifestaciones clínicas de enfermedades autoinmunes.
- Artropatía** de múltiples articulaciones grandes y pequeñas por fibrosis quística (hasta el 29 % de los adultos y más frecuente en mujeres) y **vasculitis**. Se tratan con medicamentos **antiinflamatorios no esteroideos y corticosteroides**.

### Bibliografía:

- Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. *Lancet* 2021;397(10290):2195–211.
- Katkin, JP. Cystic fibrosis: Clinical manifestations and diagnosis. In: UpToDate, Chmiel JF (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on Mar 30, 2024).