

Fibrosis quística en la consulta de atención primaria

Alicia Callejón Callejón ¹, Orlando Mesa Medina ¹, Valle Velasco González ². Neumología Pediátrica del Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria¹ y Hospital Universitario de Canarias ². Tenerife

La Fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética grave, con patrón de herencia autosómica recesiva, más frecuente en la población de origen caucásico, con una incidencia de 1/1.800–25.000 nacimientos, dependiendo de la región y/o etnia de origen. La importante morbimortalidad de esta enfermedad está relacionada con la afectación pulmonar y sus complicaciones que son responsables del 95% de los fallecimientos de los pacientes que la padecen.

Sin duda, la FQ es la enfermedad crónica que más esperanza de vida ha acumulado en los últimos 25 años (1). En nuestros días, los pacientes afectados de FQ alcanzan y superan la edad adulta. En muchos países del mundo, la población de pacientes adultos supera numéricamente a los pacientes pediátricos (2). La FQ ya no es una enfermedad exclusiva de los niños, forma parte de las enfermedades que también afectan a los adultos (3).

A los importantes progresos de las últimas décadas que han incrementado la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes, se añaden otros, más recientes, como el diagnóstico precoz a través del cribado neonatal (4) y las novedades farmacológicas que, por primera vez en la historia de la FQ, intentan tratar la causa subyacente de la enfermedad (5).

La FQ es una enfermedad genética producida por mutaciones en el gen que codifica la denominada proteína reguladora de la conductancia transmembrana (proteína CFTR), (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), la cual actúa, principalmente, como un canal de cloro (6). La alteración de esta proteína CFTR (ausencia y/o malfuncionamiento) produce un transporte anormal de iones (cloro y agua, entre otros), de forma que los pacientes producen secreciones deshidratadas y viscosas, que obstruyen los conductos del órgano donde se localizan, con un impacto local y sistémico deletéreo, que condicionará la variedad de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Los pacientes con FQ tienen un seguimiento estrecho y continuado en su hospital de referencia pero es vital el seguimiento conjunto entre el Médico de Atención primaria y el Neumólogo infantil para poder afrontar las diferentes complicaciones que puedan presentar estos pacientes. Es por ello que es importante que tengamos herramientas para poder diagnosticarlos precozmente y tratarlos.

¿Cómo se realiza el cribado neonatal para la Fibrosis Quística en nuestra Comunidad?

Gracias a la implementación del diagnóstico precoz a través del cribado neonatal para la FQ se ha producido un importante aumento de la supervivencia de estos pacientes en los últimos años.

El Programa para el Diagnóstico Precoz de Metabolopatías Congénitas en el Recién Nacido, permite un diagnóstico y tratamiento precoz de algunas de ellas, en las que se puede mejorar el curso de la enfermedad y la calidad de vida de quienes las padecen, disminuyendo las complicaciones, gracias a una actuación temprana. Este programa incluye la detección de algunas enfermedades endocrino metabólicas y una de ellas es la FQ.

Para considerar indicado el cribado de una enfermedad, hay que tener en cuenta las siguientes consideraciones: Incidencia importante de la patología, que el método de cribado sea sencillo y de fácil aplicación, sensibilidad y especificidad altas, buena relación costo-beneficio y que su implementación permita iniciar un tratamiento precoz, que a su vez tenga efectos beneficiosos en el curso de la enfermedad. Dado que la FQ cumple todas estas consideraciones, hoy en día está bien establecido en muchos países, incluida España y es por ello que disponemos de él en nuestra comunidad autónoma canaria desde enero del 2.009, siendo la octava comunidad

del territorio español en implementarlo y permanece activo en el momento actual.

En 1999, Cataluña, Castilla-León y las Islas Baleares iniciaron el programa de cribado neonatal para FQ. En los últimos 10 años su implementación sea extendido rápidamente desde el año 2.015 todas las comunidades autónomas tiene desarrollado un programa El protocolo de actuación ha sido elaborado por diferentes profesionales responsable en el manejo de esta patología y brinda la oportunidad de un diagnóstico y tratamiento temprano antes del desarrollo de daño estructural pulmonar irreversible (7).

Las técnicas diagnósticas que disponemos son la determinación de la Tripsina Inmunoactiva (TIR), el cloro en sudor y el estudio genético (ADN).

En España existen 3 estrategias: TIR+TIR, TIR+TIR+ADN y TIR+ADN+TIR.

Se tomará una muestra de sangre del talón del RN, mediante una punción con una pequeña lanceta, entre las 24 y las 48 horas de vida para la determinación de TIR, se

realiza mediante el análisis de sangre seca recogida en tira de Guthrie. La detección puede realizarse mediante técnicas de radioinmunoensayo (RIA), inmunofluorescencia a tiempo retardado (DELFIA) o enzimoimmunoensayo (ELISA). Se consideran normales los valores <60 ng/ml.

Los niveles en suero de TIR son más altos en los RN con FQ y permanecen elevados más tiempo que en aquellos que no están afectados por la enfermedad (8).

Si el análisis da unos resultados anómalos, se comunica a los padres telefónicamente que deben realizar una segunda toma a su hijo en el Centro de Salud que le corres-

Negativo <30mmol/L
Bordeline 30-59 mmol/L
Positivo ≥60 mmol/L

Figura 2. Interpretación del test del sudor realizado con cuantificación de cloro en niños

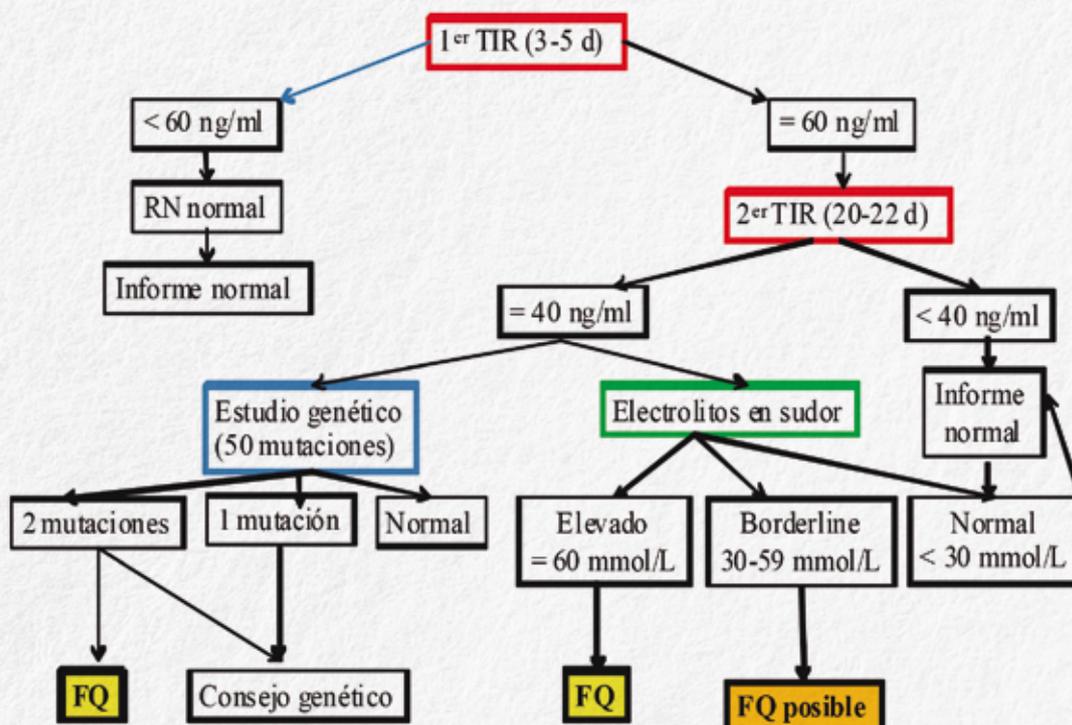


Figura 1. Cribado neonatal de FQ en la Comunidad Autónoma Canaria: Protocolo de actuación

ponda. La segunda muestra para la FQ se debe esperar a los 20-22 días de vida.

Tras la realización de las pruebas se realiza una visita informativa sobre el resultado de las mismas. Es recomendable que el resultado se comunique pronto, a ser posible el mismo día en que se complete el estudio ya que suscita un grado de ansiedad importante en los padres.

Si el RN está afecto de FQ, se dará una información general de todas las pruebas realizadas de la enfermedad, así como de los resultados esperanzadores de los nuevos tratamientos y de la extensa investigación que se lleva a cabo, lo que proporciona una nueva perspectiva optimista sobre la enfermedad.

Al final de la visita, si el RN no está afecto, se emitirá un informe en el que se refleje que el niño no tiene FQ o que es portador y se ofrecerá asesoramiento genético a los padres.

Se debe continuar un seguimiento coordinado entre Atención Primaria y el hospital de referencia. En Atención Primaria deben recibir el calendario vacunal obligatorio habitual. A nivel hospitalario se les administra la profilaxis contra el virus respiratorio sincitial con palivizumab.

Este programa ha permitido establecer un diagnóstico e intervención terapéutica precoces, sin duda muy beneficiosos (9-12).

¿Qué problemas respiratorios pueden presentar tus pacientes con Fibrosis quística?

Debido a la ausencia de función de la proteína CFTR (proteína reguladora de la conductancia transmembrana), los pacientes afectados de FQ van a tener una retención anormal de moco en el pulmón. Esto se debe a una deshidratación el líquido de superficie de la vía aérea (secreciones espesas), que conlleva a un aclaramiento mucociliar defectuoso. Como consecuencia del acúmulo de dichas secreciones espesas, las vías aéreas se obstruyen, alterando la eliminación de bacterias de los pulmones, permitiendo de este modo que se establezca la infección bacteriana, lo que conduce a inflamación crónica de las vías aéreas (13).

Los microorganismos que colonizan la vía aérea de los pacientes con FQ presentan una secuencia temporal relativamente establecida y asociada a la edad del paciente. Durante las primeras etapas de la vida, las infecciones víricas propias de la infancia (también en el individuo no afecto de FQ) pueden provocar la denudación del epitelio pulmonar, favoreciendo la colonización bacteriana recurrente y el estado local de inflamación crónica. Se ha demostrado que algunos virus (adenovirus y coronavirus) y también determinadas bacterias (*Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*) estimulan el sistema fagocítico, favoreciendo la descamación del epitelio y la atracción de los neutrófilos.

Tras este período inicial, la colonización más frecuente es la causada por *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*. *Streptococcus pneumoniae* coloniza también la mucosa respiratoria en las primeras etapas, pero su presencia no es más frecuente que en los niños de igual edad sin FQ. *Staphylococcus aureus* es a menudo el patógeno que inicia el proceso de colonización crónica que caracteriza a los pacientes con FQ.

Conforme avanza la edad del paciente y la progresión de la enfermedad, decrece la colonización por *Staphylococcus aureus* y aumenta el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*, que se incrementa de forma gradual hasta convertirse en el patógeno más frecuente en la edad adulta. *Haemophilus influenzae* aparece con menor frecuencia junto con otras especies como *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter (Alcaligenes) xylosoxydans* o *Stenotrophomonas maltophilia*.

Además, en los pacientes adultos o multitratados con antimicrobianos no es raro encontrar en el tracto respiratorio *Aspergillus fumigatus* y diversas especies de *Candida*. Mientras que estas últimas suelen considerarse microorganismos saprofitos sin interés clínico, *Aspergillus fumigatus* se asocia con la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA).

Por último, no es infrecuente en los pacientes también multitratados el aislamiento de micobacterias atípicas, sobre todo, *Mycobacterium avium*, siendo excepcional el aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis*.

Con lo comentado anteriormente, se deduce que los pacientes con FQ van a necesitar controles periódicos (cada 2-3 meses) por parte de Neumología, donde se hará una valoración clínica y se recogerán muestras respiratorias para cultivo, que variarán en función de la edad: exudado faríngeo en niños pequeños, esputo en niños mayores, y mediante broncoscopia en casos especiales.

Incluso desde los primeros meses de vida, se insiste mucho en el aspecto preventivo de complicaciones respiratorias. Por un lado, hay recomendaciones comunes a cualquier problema respiratorio, como ambiente libre de humo, y tener mucha precaución en el contacto con personas con cuadros catarrales, siendo aconsejable evitar guardería.

Y por otro lado, dado el problema de esta enfermedad, un pilar fundamental es la rehabilitación respiratoria, con técnicas de fisioterapia respiratoria adaptadas a la edad y colaboración del paciente, que se deben hacer a diario, e intensificarse en momentos de empeoramiento. Además, existen fármacos que se usan por vía inhalatoria, que pretenden mejorar el aclaramiento mucociliar, y se usan previo a la fisioterapia para mejorar el rendimiento de la misma. Los más usados son el suero salino hipertónico (terapia osmótica) y la dornasa alfa (mucolítico). Se pautan broncodilatadores previo a la nebulización, para evitar la hiperreactividad bronquial durante la misma, o con la fisioterapia.

A pesar de las medidas preventivas, los pacientes con FQ van a necesitar tratamientos más agresivos de las infecciones respiratorias, con un uso más precoz de antibióticos, dosis altas y duraciones prolongadas (2 a 3 semanas de duración).

Dicho uso de antibióticos será por vía sistémica en la mayoría de los casos: vía oral si el paciente está estable, y se sospechan o confirman gérmenes sensibles a antibióticos orales (mediante los cultivos); y en casos de deterioro de la función respiratoria o gérmenes resistentes, podría ser necesaria la vía endovenosa.

Los pacientes con FQ también van a tener infecciones víricas, y no siempre será necesario pautar tratamiento antibiótico,

pero si es recomendable tener cultivo de muestras respiratorias en los procesos catarrales, y siempre previo a un ciclo de antibióticos.

En la infección por *Pseudomonas aeruginosa*, y también en algunos casos de otras infecciones bacterianas crónicas, se pautan antibióticos por vía inhalatoria (nebulizados o en polvo seco), por períodos prolongados, que pueden ir desde 3 meses de duración, hasta tenerlo de forma indefinida. Esta terapia se integraría en la rutina diaria del paciente, tras la fisioterapia respiratoria, y no debe suspenderse aunque se pauten antibióticos sistémicos.

Por último, como se ha comentado anteriormente, la infección bacteriana favorece la inflamación crónica, lo que a su vez va a aumentar la posibilidad de que aparezca hiperreactividad bronquial. En esos casos, se pautarán broncodilatadores según necesidad del paciente, y en caso de que sea recurrente, podrían ser necesario el uso de corticoides inhalados por períodos prolongados (14).

¿Qué debemos conocer de los nuevos tratamientos para la Fibrosis quística?

En la actualidad existen más de 2.000 mutaciones descritas para el gen CFTR, las cuales se clasifican en VII clases funcionales, según el defecto proteico que ocasionan (15). La mutación más frecuente entre los pacientes afectados de FQ es la mutación *F508del*. Esta mutación de clase II se caracteriza por la síntesis de una proteína alterada que no alcanza, o lo hace en cantidad muy reducida, la superficie apical de la célula epitelial y, por lo tanto, no tiene actividad en el canal de cloro ó canal CFTR (16).

Los fármacos “moduladores” de la proteína CFTR, intentan mejorar la cantidad y/o la calidad funcional de la proteína defectuosa a nivel celular y, de esta forma, restaurar la función del canal CFTR, mejorando el volumen de líquido superficial en las vías respiratorias, el aclaramiento mucociliar y generando un impacto beneficioso, entre otros, en el control de la infección y la inflamación que caracteriza a la enfermedad pulmonar en estos pacientes (5).

Hasta ahora, los fármacos disponibles para

los enfermos de FQ trataban las consecuencias de la enfermedad, sus signos y síntomas. Recientemente, y por primera vez en la historia de la FQ se han introducido en la práctica clínica, fármacos que intentan corregir el defecto de la enfermedad, la proteína defectuosa y/o ausente. Estos fármacos, denominados fármacos “moduladores” de la proteína CFTR, representan un hito histórico con un enorme potencial para modificar la historia natural de esta enfermedad (17).

Ivacaftor es el primer fármaco modulador del CFTR empleado que actúa como un potenciador de la proteína CFTR en pacientes, con al menos, una copia de mutaciones de clase III. Ivacaftor ha demostrado capacidad para reducir los niveles de cloro en el sudor, aumentar de forma significativa, la función pulmonar (FEV1) y reducir las exacerbaciones pulmonares, mejorando las puntuaciones de calidad de vida y la ganancia ponderal de los pacientes (18). El ivacaftor se utiliza en España con el nombre comercial de Kalydeco® y está aprobado su uso para la mutación G551D y para el resto de mutaciones de clase III. Su administración es oral, un comprimido de 150 mg cada 12 horas, acompañado de comida rica en grasas para su mejor absorción.

Para los pacientes homocigotos *F508del* la monoterapia con ivacaftor no es eficaz. Para ellos es necesaria la combinación de Ivacaftor con Lumacaftor, que es un corrector de la proteína CFTR que mejora el procesamiento y el tráfico celular de la misma, aumentando la cantidad de proteína CFTR funcional en la superficie celular y el transporte de iones de cloro y agua por el canal. La combinación de Ivacaftor (potenciador) y lumacaftor (corrector) ha demostrado ser eficaz en los pacientes homocigotos para la mutación *F508del*, mejorando su función pulmonar, (pero en menor grado que la descrita en Ivacaftor para los pacientes con, al menos, una mutación de clase III) y su ganancia ponderal, disminuyendo las exacerbaciones respiratorias y enlenteciendo el declinar de la función pulmonar en el tiempo (19). La combinación Ivacaftor-Lumacaftor se conoce en España con el nombre de Orkambi® y se encuentra disponible en nuestra Comunidad desde diciembre del 2018 para los pacientes mayores de 12 años homocigo-

tos para *F508del*. Su posología es oral, 2 comprimidos cada 12 horas (125 mg Ivacaftor/200 mg Lumacaftor) acompañados de alimentos ricos en contenido graso.

El perfil de seguridad de estos fármacos es bueno y la mayor parte de los efectos adversos comunicados son de carácter leve (cefalea, congestión nasal, infección del tracto respiratorio superior, erupción cutánea, mareo, hipertermia...) debiendo estar alertas para el desarrollo de posibles efectos adversos graves, respiratorios y digestivos (disnea, opresión torácica, exacerbación respiratoria y elevación de transaminasas, respectivamente), en los pacientes con afectación pulmonar avanzada y/o hepática conocida (19).

Esperamos que un futuro muy cercano aporte nuevos fármacos moduladores de la proteína CFTR (y nuevas combinaciones) con mayor eficacia clínica y viables desde el inicio de la vida.

Bibliografía

1. Elborn JS, Shale DJ, Britton JR. Cystic fibrosis: current survival and population estimates to the year 2000. *Thorax* 1991; 46: 881–85.
2. CFF Patient Registry Annual Report 2017. <https://www.cff.org/Our-Research/CF-Patient-Registry/2017-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
3. Burgel PR, Bellis G, Olesen HV, Viviani L, Zolin A, Blasi F, Elborn JS; ERS/ECFS Task Force on Provision of Care for Adults with Cystic Fibrosis in Europe. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *Eur Respir J* 2015; 46:133-41.
4. Rosenfeld M, Sontag MK, Ren CL. Cystic Fibrosis Diagnosis and Newborn Screening. *Pediatr Clin North Am* 2016; 63:599-615.
5. Mayer-Hamblett N, Boyle M, VanDevanter D. Advancing clinical development pathways for new CFTR modulators in cystic fibrosis. *Thorax* 2016; 71:454-61.
6. Boucher RC. Evidence for airway surface dehydration as the initiating event in CF airway disease. *J Intern Med* 2007; 261:5-16.

7. Gartner S, Mondéjar-López P, Asensio de la Cruz O y Grupo de Trabajo de Fibrosis Quística de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2019; 90:251.e1-251.e10
8. Korzeniewski SJ, Young WI, Hawkins HC, Cavanagh K, Nasr SZ, Langbo C et al. Variation in immunoreactive trypsinogen concentrations among Michigan newborns and implications for Cystic Fibrosis newborn screening. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46:125-30.
9. Gartner S, Cobos N. Cribado neonatal para la Fibrosis Quística. *An Pediatr* 2009; 71:481-6.
10. Gartner S, Cobos N. Cribado neonatal. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, eds. *Tratado de Fibrosis Quística*. Ed. Justim 2012. Pp. 125-36.
11. Oliva C, Velasco V, Aguilar A, Machado F, Callejón A, Cabrera G, et al. Cribado neonatal de Fibrosis Quística en la Comunidad Autónoma de Canarias 2009-2012. *Can Pediatr* 2013; 37:64-72.
12. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P et al. European Cystic Fibrosis Society standards of care: Best practice guidelines. *J Cyst Fibros* 2014; 13:S23-42.
13. *Tratado de Fibrosis Quística*. Editorial Justim S.L.
14. Gartner S, Salcedo Posadas A, García Hernández G. Enfermedad respiratoria en la fibrosis quística. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2017; 1:299-319.
15. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med* 2016; published online April 1. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00023-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00023-0).
16. Alonso MJ, Heine-Suñer D, Calvo M, Rosell J, Giménez J, Ramos MD et al. Spectrum of mutations in the CFTR gene in cystic fibrosis patients of Spanish ancestry. *Ann Hum Genet* 2007; 71(Pt 2):194-201.
17. Rubin JL, O'Callaghan L, Pelligra C, Konstan MW, Ward A, Ishak JK et al. Modeling long-term health outcomes of patients with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR treated with lumacaftor/ivacaftor. *Ther Adv Respir Dis* 2019; 13:1-23.
18. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011; 365:1663-72.
19. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW. Lumacaftor-ivacaftor in patients with Cystic Fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015; 373:1783-4.

