



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Mucoviscidosis: fisiopatología, genética, aspectos clínicos y terapéuticos

S. Noël, I. Sermet-Gaudelus

Resumen: La mucoviscidosis es la enfermedad autosómica recesiva grave más frecuente que afecta a la población caucásica. En Francia, por ejemplo, la incidencia es de un caso por cada 4.500 nacimientos. Esta enfermedad se debe a mutaciones en el gen CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística), situado en el brazo largo del cromosoma 7, que codifica una proteína transmembrana implicada en la regulación del transporte transepitelial de iones cloruro (Cl⁻). En Francia, la mutación más frecuente (alrededor del 80% de los casos) es la delección del aminoácido 508 (fenilalanina), denominada F508del. La ausencia o la disfunción de la proteína CFTR provoca un defecto en el transporte de Cl⁻ y un aumento de la reabsorción de sal y agua, en particular en el epitelio bronquial, lo que conlleva una reducción del líquido de la superficie bronquial. Esta exocrinopatía generalizada conduce a la producción de «moco viscoso» (de ahí el nombre de mucoviscidosis), que obstruye varios sitios en el cuerpo, en particular el sistema respiratorio, el tracto digestivo y sus anexos (páncreas, vías biliares e hígado). La detección neonatal se ha generalizado desde 2002. La prueba del sudor es la prueba complementaria de referencia, validada por la identificación de dos mutaciones patógenas, para la confirmación del diagnóstico. El tratamiento es multidisciplinario. Se basa ante todo en la kinesiterapia respiratoria diaria y el tratamiento de las sobreinfecciones broncopulmonares, así como en las recomendaciones nutricionales con el uso de extractos pancreáticos. Es probable que el pronóstico, todavía muy desfavorable, se modifique con la llegada de terapias proteínicas o de edición de ácido ribonucleico o de gen.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Mucoviscidosis; CFTR; Mutación; Inflamación; Infección; Diagnóstico

Plan

| | | | |
|---|----|--|----|
| ■ Introducción | 1 | ■ Tratamiento | 15 |
| ■ Epidemiología | 2 | Principios | 15 |
| ■ Fisiopatología | 2 | Vacunas | 16 |
| Del gen a la proteína | 2 | Tratamiento de la insuficiencia respiratoria | 16 |
| Funciones de CFTR | 3 | Tratamiento nutricional | 19 |
| La mucoviscidosis, una enfermedad genética | 5 | Tratamiento de las anomalías del tubo digestivo | 20 |
| Bases moleculares de la heterogeneidad fenotípica | 5 | Tratamiento de la diabetes | 21 |
| Diagnóstico y detección | 6 | Tratamiento del retraso estatural y puberal y de la desmineralización ósea | 21 |
| Diagnóstico genético | 7 | Particularidades del tratamiento de los lactantes | 21 |
| Medición de la diferencia de potencial transepitelial | 7 | ■ Nuevas estrategias terapéuticas | 21 |
| Consejo genético y detección | 8 | Terapia génica | 21 |
| ■ Manifestaciones clínicas | 10 | Terapia de transcripción | 21 |
| Manifestaciones respiratorias | 10 | Terapia de proteínas | 22 |
| Manifestaciones digestivas | 12 | Terapias alternativas | 22 |
| Déficit nutricional | 13 | ■ Conclusión | 22 |
| Manifestaciones hepáticas y biliares | 14 | | |
| Diabetes | 14 | | |
| Crecimiento y pubertad | 15 | | |
| Mineralización ósea | 15 | | |
| Otras manifestaciones | 15 | | |

■ Introducción

«Ay del niño que deja un sabor salado cuando se le besa en la frente, se le ha lanzado un hechizo y pronto morirá». Fue en

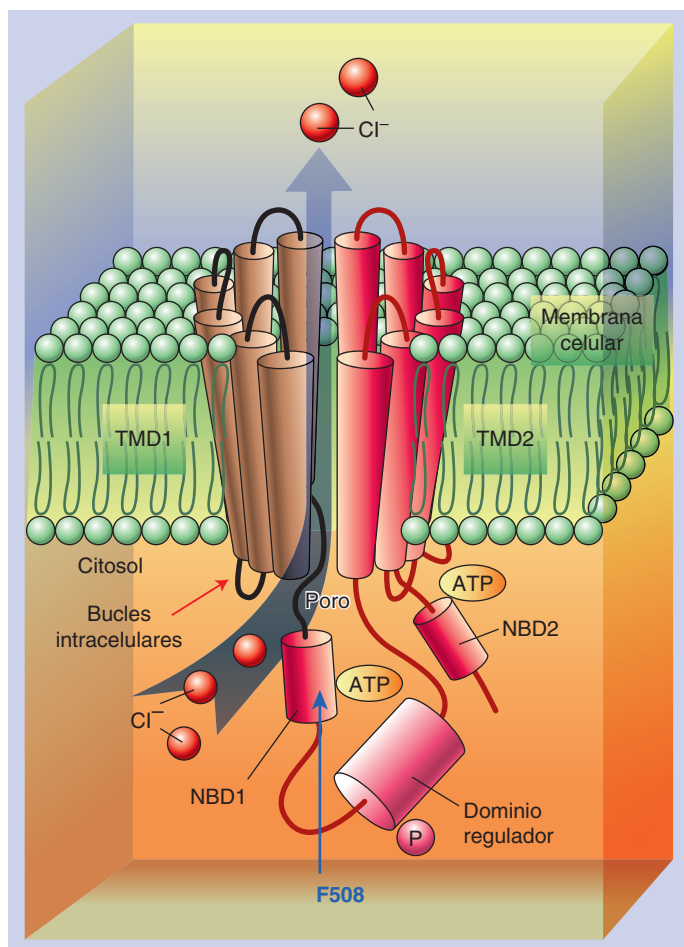


Figura 1. Estructura de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). La proteína CFTR está compuesta por cinco dominios: dos dominios transmembrana 1 y 2 (dominio transmembrana [TMD]), dos dominios de unión de nucleótidos [NBD1 y NBD2] y un dominio regulador. Se indica la ubicación particular de la fenilalanina en la posición 508. ATP: trifosfato de adenosina; Cl: cloruro.

1606 cuando Juan Alonzo y de Los Ruyzes de Fontecha, médico español de la época de la Inquisición, describió por primera vez a un paciente que sufría de mucoviscidosis e informó de la anomalía funcional de la mucoviscidosis, la más conocida hasta la fecha: la anomalía del transporte transepitelial de iones que produce un sudor anormalmente salado. La primera descripción médica se remonta a 1595. Pieter Paw, profesor de anatomía y botánica en Leiden, dice que realizó una autopsia a una niña de 11 años que se decía que estaba embrujada, «demacrada, exhausta por una fiebre prolongada». Informó que murió de una enfermedad del páncreas, que estaba «particularmente tumefacto, endurecido, brillante y blanco [...] de modo que, al tacto, parecía un escirro (cáncer)». Hasta la segunda mitad del siglo XX, la enfermedad era considerada una fibrosis quística del páncreas. En 1948, P. A. Di Sant'Agnese, un joven pediatra de Nueva York, demostró que estos pacientes tenían una pérdida cutánea anormal de cloruro de sodio (NaCl) y de cloruro de potasio (KCl), lo cual coincidía con el conocimiento empírico de la Edad Media. Esta observación clínica también orientaría la investigación hacia la caracterización de las anomalías hidroelectrolíticas asociadas a la mucoviscidosis. El descubrimiento del gen y de la proteína CFTR y los avances en biología celular explican la expresión pleiotropa de la enfermedad en múltiples órganos. Estos importantes avances en el conocimiento de la enfermedad han permitido una mejor comprensión de las dianas terapéuticas.

Las nuevas terapias se dirigen ahora al origen mismo de la enfermedad: la anomalía de la proteína, que es una función de los distintos tipos de mutación. En efecto, basta con que una pequeña

fracción de CFTR, tan sólo el 10%, funcione correctamente para normalizar el transporte de fluidos transepiteliales y mostrar un beneficio clínico. Estos resultados despiertan una enorme esperanza en los pacientes porque, por primera vez, el cambio en el mecanismo íntimo de la enfermedad se traduce en una clara mejoría clínica. Ahora es posible prever la aplicación de estas terapias proteínicas, ya en la fase presintomática de la enfermedad, en los niños detectados, con el fin de evitar las consecuencias deletéreas de las mutaciones y prever, por primera vez en una enfermedad rara, una terapia verdaderamente personalizada.

■ Epidemiología

La mucoviscidosis es la enfermedad genética de transmisión autosómica recesiva letal más común en las poblaciones caucásicas. La prevalencia en Europa se estima en 8-12 casos por cada 100.000 habitantes, es decir, unos 30.000 pacientes.

En Francia hay unos 2,5 millones de personas heterocigotas sanas. En 2016, el registro de la mucoviscidosis incluyó 6.707 pacientes con la forma típica de la enfermedad, con una incidencia que varía según la región: uno de cada 2.500 en el noroeste, uno de cada 10.000 en el sureste.

La esperanza de vida de los pacientes depende de las posibilidades de acceso a la asistencia médica y aumenta con la mejora del tratamiento, en particular nutricional y respiratorio.

En 2016, la edad promedio de muerte en Francia fue de 31,8 años, con una esperanza de vida al nacer superior a los 50 años, lo que explica que el número de pacientes adultos supere ahora al número de pacientes pediátricos.

■ Fisiopatología

Del gen a la proteína

Gen CFTR

El gen de la mucoviscidosis se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7 (7q31-3), se extiende sobre 250 kilobases de ácido desoxirribonucleico (ADN) y comprende 27 exones. Codifica una proteína transmembrana de 1.480 aminoácidos denominada regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) con un peso molecular de aproximadamente 170 kDa.

El gen *CFTR* se expresa en diversos tejidos epiteliales, particularmente en:

- el aparato respiratorio, en las vías respiratorias proximales y distales, y en las glándulas submucosas;
- el aparato digestivo, en el intestino, sobre todo en las criptas intestinales, los conductos biliares y el páncreas;
- los órganos genitales, a nivel de los tubos seminíferos, los conductos deferentes y la cavidad uterina.

La proteína CFTR se encuentra también en los epitelios de los órganos exocrinos (glándulas sudoríparas, glándulas salivales, glándulas de Brunner, criptas de Lieberkühn, etc.), pero también en células no epiteliales (cardiomiocitos, neuronas, en particular hipotalámicas, córnea, linfocitos, músculo liso de la aorta, etc.). También estaría presente en el osteoblasto, porque los ratones con mutación F508del-CFTR muestran osteopenia con una disminución de la masa ósea atribuida a un defecto funcional del osteoblasto.

El mecanismo de empalme alternativo también determina la síntesis de distintos ARNm (ácidos ribonucleicos mensajeros) en diferentes tejidos y, por lo tanto, conduce a la síntesis de varias isoformas que pueden tener características funcionales diferentes.

Proteína CFTR

Estructura

La proteína CFTR (Fig. 1) contiene dos unidades de repetición que consisten cada una en un dominio transmembrana (TMD, *transmembrane domain*) hidrófobo que contiene seis hélices alfa y una gran región hidrófila capaz de unirse al ATP (trifosfato de adenosina), que constituye el dominio de unión de nucleótidos

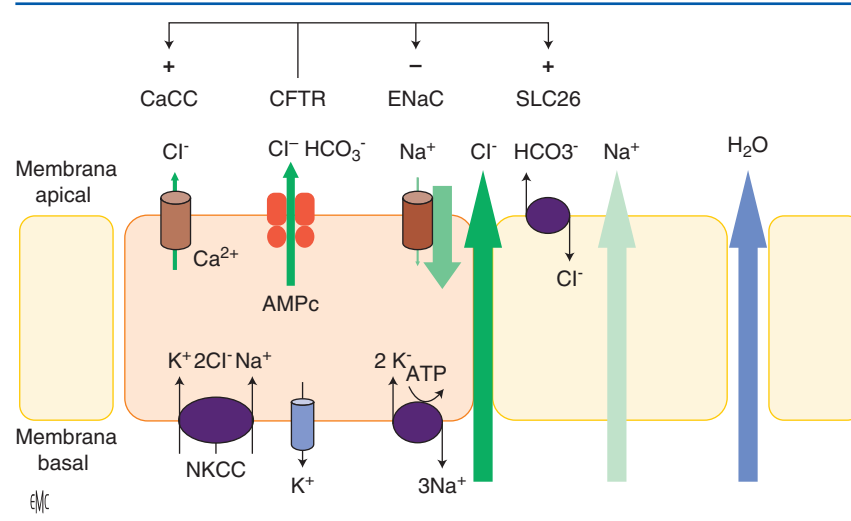


Figura 2. Modelo de transporte transepitelial iónico. Los iones Cl^- (cloruro) entran en el lado basal de la célula a través del cotransportador de $\text{Na}/\text{K}/2\text{Cl}$. Los iones Na^+ (sodio) y K^+ (potasio) son secretados hacia el lado basal de la célula por la bomba de Na/K -ATPasa para los iones Na^+ y por los canales de potasio para el K^+ . Esto crea un gradiente electroquímico favorable a la secreción de aniones en la cara apical, principalmente iones Cl^- y bicarbonato (HCO_3^-), que es reequilibrado por un flujo paracelular de iones de Na^+ hacia el lumen bronquial. Esta transferencia neta de NaCl (cloruro de sodio) induce entonces un flujo de agua a través del epitelio. CaCC: canal de cloruro activado por calcio; CFTR: regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística; ENaC: canal epitelial de sodio; SLC26: familia de portadores de solutos 26; HCO_2^- : metanoato; H_2O : agua; NKCC: cotransportador Na-K-Cl ; ATP: trifosfato de adenosina.

(NBD, *nucleotide binding domain*)^[1]. Los dos dominios transmembrana TMD1 y TMD2 forman un canal delimitado por los 12 segmentos transmembrana y conectados entre sí por bucles citoplásmicos intracelulares (ICL) o extracelulares (ECL). Los extremos terminales N y C son citoplásmicos.

La proteína también tiene un dominio R (regulador) citoplásmico, codificado por el exón 13, que no tiene una estructura terciaria propia. Este dominio, específico de CFTR, contiene muchos residuos cargados y la mayoría de los sitios potenciales de fosforilación. La fosforilación del dominio R por la proteína cinasa A (vía dependiente del AMPc [monofosfato de adenosina cíclico]) introduce cargas negativas y modifica la interacción entre los dominios R y NBD1, lo que facilita la unión de las moléculas de ATP a los dos dominios NBD e induce su dimerización. Las publicaciones que informan de simulaciones de dinámica molecular y criomicroscopía electrónica destacan las interacciones entre los dos dominios transmembrana y los NBD, habilitados por los ICL^[1]. En particular, ICL2 (para TMD1 y NBD2) e ICL4 (para TMD2 y NBD1) juegan un papel crítico para la interacción entre las dos hemiproteínas y la abertura y conductancia del canal. La formación de este heterodímero induciría entonces un cambio conformacional que favorecería la abertura del canal y el paso de los iones según el gradiente electroquímico. Este estado «abierto» sería desestabilizado por la hidrólisis de una molécula de ATP a nivel de NBD2, que favorece el retorno del canal a un estado «cerrado».

El aminoácido fenilalanina en la posición 508 es el foco de las interacciones, en particular entre NBD1 y los TMD.

Síntesis, maduración y degradación de CFTR

Los distintos dominios de CFTR se sintetizan de forma individual en el retículo endoplásmico (RE), y luego las interacciones estabilizadoras cotraduccionales generan una proteína termodinámicamente estable^[2]. Si la proteína CFTR se pliega correctamente, se dirige al aparato de Golgi para adquirir su estructura funcional completamente madura. Si se pliega mal, se dirige a la vía de degradación proteolítica que involucra a la ubiquitina y al proteasoma por el sistema de degradación asociada al retículo endoplásmico (ERAD, *endoplasmic reticulum associated degradation*), que degrada las proteínas mal plegadas y así evita su acumulación. Este mecanismo requiere una unión prolongada de la proteína con las proteínas chaperonas, principalmente Hsp70, Hsp90 y calnexina.

Una proteína CFTR completamente madura es dirigida por un sistema de vesículas a la membrana epitelial apical. En la membrana apical, la proteína CFTR se internaliza rápidamente en las vesículas en una reserva de proteínas subapicales que pueden ser recicladas o enviadas a una vía de degradación lisosómica. Se estima que la semivida de la proteína CFTR en la membrana es superior a 16 horas (en comparación con menos de 4 horas para la proteína mutada F508del-CFTR, la mutación más frecuente en la clínica).

La CFTR se sintetiza como un precursor no glucosilado de aproximadamente 130 kDa (denominado banda A). Este precursor es

entonces parcialmente glucosilado en el RE (o núcleo glucosilado) para dar lugar a la forma inmadura de 140 kDa (denominada banda B). Esta forma núcleo-glucosilada rica en manosas es sensible a la endoglucosidasa H (endo-H). En el aparato de Golgi, las manosas son reemplazadas por glúcidos complejos en una forma madura totalmente glucosilada de 170 kDa (denominada banda C), sensible al péptido N-glucosidasa F (PNGasa F o endo-F).

Funciones de CFTR

La mucoviscidosis se debe a una disfunción de la proteína CFTR^[3]. Los avances en electrofisiología y biología molecular han aclarado las funciones normales de la CFTR y sus anomalías en la mucoviscidosis^[4].

La luz de las vías respiratorias está revestida por el fluido de la superficie bronquial. Esta película líquida está compuesta por una capa hídrica profunda (líquido periciliar) en contacto con las células epiteliales sobre las que se desliza una capa más superficial gruesa y mucosa. La capa hídrica es un factor fundamental para la depuración mucociliar, ya que permite que los cilios se muevan en un medio de baja viscosidad. La homeostasis hídrica del fluido de superficie bronquial depende de la calidad de la secreción hidroelectrolítica de las células epiteliales, de la cual un factor esencial es el transporte transepitelial de iones Cl^- (Fig. 2).

CFTR, un canal de cloruro

La proteína CFTR es un canal aniónico que permite principalmente el transporte de iones Cl^- (cloruro) y, en menor grado, el bicarbonato (HCO_3^-) según el gradiente electroquímico.

Los aniones son transportados de forma pasiva según su gradiente electroquímico. CFTR es un canal Cl^- de baja conductancia regulado por la vía del AMPc. La activación de la proteína no depende del voltaje impuesto a la membrana porque la relación corriente-potencial es lineal. La conductancia del canal varía entre 6 y 11 pS dependiendo del tipo de célula, la temperatura y la concentración de iones. La secreción de HCO_3^- por CFTR es regulada de forma dinámica por la concentración extracelular de Cl^- ^[5]. La proteína CFTR también es capaz de transportar otras moléculas como los aniones poliatómicos como el glutatión (γ -L-glutamyl-L-cisteinglicina [GSH]), que es el antioxidante extracelular más abundante en los pulmones y está implicado en la protección celular contra las especies reactivas de oxígeno (ROS).

Algunos compuestos pueden actuar sobre la duración y la frecuencia de abertura del canal CFTR y se conocen como potenciadores. Entre ellos se incluyen compuestos similares a los flavonoides como la genisteína, un derivado de la soja que se sabe que activa la proteína CFTR en concentraciones inferiores a 50 μM , o el compuesto VX-770 (ivacaftor), que aumenta el tiempo que el canal CFTR está abierto a través de una vía independiente del ATP.

Una proteína que regula otros canales iónicos

Los canales de Cl^- activados por los iones Ca^{2+} (CaCC , Ca^{2+} -activated chloride channels) son activados por los nucleósidos ATP y UTP (trifosfato de uridina) a través de receptores purinérgicos. Están presentes a nivel apical de las células epiteliales, donde su actividad es inhibida por la proteína CFTR.

La proteína CFTR parece modular el funcionamiento de los intercambiadores de aniones $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ pertenecientes a la familia de portadores de solutos (SLC, *solute carrier family*) 26 (SLC26A6 y A3) en el páncreas [6]. Esta combinación explica las graves insuficiencias pancreáticas que se presentan en los pacientes. En efecto, la ausencia de alcalinización del jugo pancreático conduce a la precipitación de las proteínas en un jugo insuficientemente alcalino y a la activación precoz de las enzimas digestivas que destruyen el páncreas.

Se cree que la proteína CFTR ejerce una inhibición tónica de la actividad del canal ENaC, situado en la membrana apical, que permite la absorción de Na^+ (ion sodio). Por el contrario, la proteína CFTR mutada (F508del) ya no inhibe la conductancia de Na^+ , lo que se correlaciona con la hiperabsorción de iones Na^+ en las células epiteliales respiratorias de los pacientes con mucoviscidosis. Las bases moleculares de la regulación negativa de la proteína CFTR sobre el ENaC todavía no se conocen bien [7].

Consecuencia de la disfunción de la proteína CFTR en el transporte transepitelial de iones [7-10]

La disfunción de la proteína CFTR conduce a una falta de secreción de Cl^- (que involucra a la proteína CFTR y a otros canales Cl^- que ésta coregula) y a la hiperabsorción de Na^+ (debida a la supresión de la inhibición de la actividad de los canales ENaC) [7]. En condiciones basales, la hiperabsorción de Na^+ conduce a la absorción pasiva de Cl^- y, por tanto, de agua. Esta absorción es mayor en la medida en que la secreción activa de Cl^- es defectuosa y no puede ser estimulada por los agentes que aumentan la concentración intracelular de AMPc. Estos dos mecanismos hiperpolarizan la membrana apical, disminuyen la transferencia pasiva de agua y promueven la depleción de agua del fluido de superficie bronquial (hipótesis de bajo volumen). Esto modifica las propiedades reológicas de este líquido e induce un defecto en la depuración mucociliar. Esta hipótesis se ha demostrado en cultivos primarios de células respiratorias de pacientes con mucoviscidosis. El contenido de Na^+ en el fluido de superficie bronquial no aumenta, pero la altura del líquido periciliar se reduce de manera significativa, lo que perturba el movimiento de los cilios y el transporte de moco. La importancia de la hiperabsorción de Na^+ en la génesis de la enfermedad pulmonar se demostró en un modelo de ratón que sobreexpresaba la subunidad β del canal ENaC. Sin embargo, hay pruebas para contradecir esta hipótesis de bajo volumen/hiperabsorción a favor de la hipótesis de bajo volumen/hiposecreción. El *primum movens* de la deshidratación acuosa sería un defecto en la secreción aniónica en respuesta al AMPc. Esto es particularmente sugerido por el modelo porcino, el cual mostraría sólo un defecto aislado de la secreción de Cl^- sin aumento de la absorción de Na^+ [9]. Por lo tanto, en la actualidad, el debate no puede decidirse entre la hiperabsorción y la hiposecreción.

La deficiencia de CFTR también induce la ausencia de secreción de HCO_3^- y la síntesis de líquidos biológicos anormalmente ácidos. En el plano pulmonar, la implicación de un defecto de transporte de HCO_3^- :

- afecta a las propiedades reológicas del moco y aumenta su viscosidad [10];
- incrementa la actividad del canal ENaC;
- compromete la función de las células inmunitarias al promover la producción de moléculas oxidantes tóxicas;
- promueve la capacidad de supervivencia de algunas bacterias al disminuir la función de los péptidos antimicrobianos.

La deficiencia de CFTR también afecta a la secreción de glutatión, lo que podría provocar una disminución de las defensas contra el estrés oxidativo relacionado con la inflamación crónica.

Otras funciones de CFTR

El mecanismo de la mucoviscidosis no se puede resumir en una alteración de los movimientos iónicos. En efecto, estudios recientes han demostrado en particular el carácter no sistemático de la disminución del contenido de agua de las secreciones bronquiales. Además, la baja expresión de CFTR en los pulmones, mientras que es la lesión de este órgano la que determina el pronóstico de la enfermedad, sugiere que hay otros factores que intervienen en la fisiopatología. La proteína CFTR parece tener muchas otras funciones, en particular la señalización inflamatoria y la diferenciación celular.

Mucoviscidosis, exacerbación de la respuesta inflamatoria e inmunopatología pulmonar

Uno de los aspectos no resueltos de la patogenia de la mucoviscidosis es la aceleración excesiva e irremediable de la respuesta inflamatoria en el pulmón. Esta respuesta se caracteriza por un aumento de las citocinas proinflamatorias (IL-1 β [interleucinas 1 β], IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral α [TNF- α]) y de los derivados leucotrienos (LT) LTB4 y LTE4, en contraste con una marcada disminución de la secreción de citocinas antiinflamatorias, en particular de IL-10, y de mediadores de resolución de la inflamación como la lipoxina A4, independientemente de la presencia aparente de bacterias [11]. Los trabajos realizados en lactantes y en ratones inmunodeficientes inactivados para CFTR e injertados con tejido humano de pacientes sugieren que las anomalías intrínsecas de la proteína CFTR pueden estar implicadas en la iniciación de la inflamación dependiente de la vía del factor nuclear-kappa B (NF- κ B) [12]. Por lo tanto, la inflamación puede ser el fenómeno inicial que constituye la enfermedad, porque parece preceder a la infección.

Los lavados broncoalveolares en lactantes, sin ninguna infección, muestran un recuento de polimorfonucleares neutrófilos (PMN) 100 veces más alto que el de los controles libres de enfermedad, así como un aumento en las concentraciones de elastasa de neutrófilos. Se encontró un aumento en las citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, IL-8) y una marcada disminución en la secreción de citocinas antiinflamatorias, en particular de IL-10, en los líquidos broncoalveolares de niños menores de 3 años, independientemente de la presencia de *Pseudomonas aeruginosa*. Este desajuste en el equilibrio entre citocinas pro y antiinflamatorias resulta en una sobreactivación IL-8 dependiente de los PMN, con una sobreproducción de elastasa de neutrófilos y otras proteasas como algunas catepsinas. Además, los PMN activados producen ROS en exceso. Esto degrada los péptidos antimicrobianos y las antiproteasas α 1 antitripsina, el inhibidor de la proteinasa secretora leucocítica (SLPI, *secretory leukocyte proteinase inhibitor*) y el inhibidor específico de la elastasa/antileucoproteasa derivada de la piel (elafina) e inhibe la actividad fagocítica de los PMN. Todos estos mecanismos promueven el aumento de la síntesis de moco y su hiperviscosidad. El resultado es una inflamación crónica de la mucosa con la formación de un epitelio displásico en el que los receptores bacterianos quedan al descubierto, facilitando así la adhesión bacteriana, el establecimiento de una infección crónica y, por último, la destrucción del parénquima. La infección crónica concomitante y la respuesta a los patógenos a su vez aumentan la inflamación. Otros factores endógenos como las proteasas, a través de receptores de tipo Toll (TLR), activan la vía NF- κ B MyD88 dependiente y la respuesta interferón de tipo I dependiente de la vía MAPK (proteínas cinasas activadas por mitógenos). Además, existe un desajuste en el equilibrio redox, atribuido (al menos en parte) a la disfunción mitocondrial y a la reducción de la secreción de glutatión. Por último, otros factores celulares, como el aumento de los linfocitos T colaboradores 17 presentes de manera muy precoz en la submucosa, también podrían estar implicados en la quimioatracción de los polimorfonucleares neutrófilos. La ausencia de poder bactericida local (por inactivación de los péptidos antimicrobianos debido a un pH excesivamente ácido y a la hipoxia local del moco) favorece la infección. Los distintos modelos animales (hurón, rata, cerdo) que demuestran colonización desde las primeras horas de vida proporcionan una demostración experimental de esta hipótesis.

Todos estos elementos favorecen el desarrollo de una infección temprana que se convierte rápidamente en crónica, asociada a una reacción inflamatoria exacerbada. Todavía no está claro si esta inflamación es una consecuencia directa de la colonización bacteriana del moco o si es realmente inherente al defecto de CFTR, y es probable que estas dos hipótesis no sean mutuamente excluyentes: la inflamación y la infección crónica mantienen en última instancia un proceso inmunopatológico excesivo y permanente que induce lesiones en el tejido pulmonar y el desarrollo de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) sobreinfectada.

CFTR y diferenciación celular

Los trabajos en el feto han demostrado que la expresión de CFTR es máxima durante la vida fetal. En el pulmón, por ejemplo, la expresión es máxima en la fase pseudoglandular y luego disminuye durante la fase canalicular. Hay argumentos indirectos que también sugieren que CFTR se asocia con el desarrollo de los pulmones.

Una serie de experimentos de transferencia en el útero han demostrado que CFTR probablemente juegue un papel fundamental en el desarrollo y la diferenciación celular.

La expresión transitoria de oligonucleótidos antisentido de CFTR en el feto de rata promueve la expresión de una inflamación pulmonar crónica que progresa hacia la fibrosis y se expresa clínicamente sólo en una etapa tardía, entre los 6-13 meses de edad, mientras que las ratas son asintomáticas al nacer. Esta secuencia imita la que se ve en lactantes y niños de corta edad con mucoviscidosis. En ausencia de CFTR, algunas citocinas como IL-1 β o TNF α , expresadas de manera constitutiva en la etapa indiferenciada, se siguen secretando en concentraciones excesivas después del nacimiento y así generan un proceso inflamatorio que evoluciona por sí solo.

De este modo, mucho más allá de la simple consecuencia de la depleción hídrica de las secreciones mucosas, el gen CFTR formaría parte de la cascada de los genes del desarrollo y la proteína CFTR sería una proteína central del metabolismo celular.

La mucoviscidosis, una enfermedad genética

Mutaciones

Aunque hasta la fecha se han identificado más de 2.000 mutaciones, sólo 374 han sido caracterizadas desde un punto de vista funcional y 312 de ellas son consideradas como mutaciones causantes de enfermedades por el programa CFTR2, cuyo objetivo es caracterizar las consecuencias funcionales de las mutaciones (Fig. 3).

Estas mutaciones son principalmente mutaciones funcionales de todo tipo: mutaciones de sentido erróneo (40%), desplazamientos del marco de lectura (16%), defectos de empalme (12%), mutaciones sin sentido (8%), grandes inserciones/deleciones (3%) y mutaciones en el promotor (0,8%). La más común es la deleción del aminoácido 508 (fenilalanina) F508del o p.Phe508del. Afecta al 70% de los alelos en la población caucásica con un gradiente decreciente Norte-Sur. Otras 20 mutaciones sólo representan más del 0,1% de los alelos.

Aunque estas mutaciones pueden afectar a los 27 exones, hay regiones preferenciales o puntos calientes como los exones 4, 7, 10 (localización de F508) [11, 13-15], que contienen un gran número de mutaciones.

Estas regiones se pueden agrupar en seis clases según su defecto: defecto de producción (clase I), defecto de maduración (clase II), defecto de regulación (clase III), defecto de conducción (clase IV), cantidad de proteínas funcionales reducida (clase V) y endocitosis excesiva (clase VI). Las mutaciones de clase I, II y III se asocian a formas graves, mientras que las clases IV, V y VI se asocian a un fenotipo más moderado.

Clase I: ausencia de síntesis de la proteína

Incluye las mutaciones sin sentido que generan una proteína truncada debido a un codón de parada prematuro (PTC) (por ejemplo, G542X), mutaciones de desplazamiento del marco de lectura (por ejemplo, 3905insT), mutaciones de empalme que dan lugar a la presencia de un PTC ya sea al principio (por ejemplo, 1717-1G→A) o por desplazamiento del marco de lectura. También se

incluyen en esta categoría las deleciones totales o parciales del gen CFTR y los reordenamientos que alteran las secuencias exónicas. Los PTC generan transcritos inestables que pueden ser degradados por el NMD (*nonsense-mediated decay*, degradación del ARN mensajero mediada por mutaciones terminadoras), un sistema de control para el ARN (ácido ribonucleico) presente en los mamíferos. De lo contrario, se traducen en una proteína truncada y rápidamente degradada.

Clase II: defecto de plegado

Incluye las mutaciones que alteran el proceso de maduración celular de la proteína. La mutación F508del es el ejemplo más común. Corresponde a la deleción de tres pares de bases (CTT), que codifican el aminoácido fenilalanina en la posición 508, en el dominio NBD1 de la proteína. La deleción no modifica el marco de lectura. Sin embargo, la deleción de este único aminoácido localizado en una posición crucial cambia la conformación de la proteína e interfiere con la maduración y el direccionamiento de CFTR a la membrana apical.

Clase III: defecto de activación

En su mayoría, se trata de mutaciones de sentido erróneo en los dominios de unión al ATP de NBD1 y NBD2, que provocan defectos de activación y de abertura del canal. Éste es el caso de la mutación G551D que conduce a la expresión de una proteína correctamente dirigida a la membrana plasmática pero no funcional.

Clase IV: defecto de conductancia

La mayoría de las veces se trata de mutaciones de sentido erróneo en los dominios transmembrana que forman el poro del canal, con el resultado de una disminución del flujo de iones y/o una selectividad iónica alterada. Éste es el caso de la mutación R117H.

Clase V: disminución de la síntesis de proteína

En esta categoría se encuentran mutaciones del promotor (que disminuyen la transcripción del gen CFTR), mutaciones de empalme (que resultan en la producción tanto de un transcrito silvestre como de un transcrito aberrante) y mutaciones que alteran la estabilidad del ARNm CFTR. Todos ellos dan lugar a una disminución parcial de la síntesis o a una alteración del tráfico de la proteína, con la consecuencia final de una reducción de la expresión de membrana de una proteína CFTR funcional. Un caso particular es el polimorfismo del sitio de empalme del intrón 8 (tracto poli-T), caracterizado por la presencia de cinco, siete o nueve timidinas (5T, 7T o 9T). La variante 5T altera el empalme, conduce a un ARNm CFTR amputado del exón 9 y a la producción de una proteína delecionada y no funcional para el 60-90% de los ARNm. El alelo 5T se comporta así como una mutación deletérea y puede asociarse a una forma clásica de mucoviscidosis o a formas parciales. Por el contrario, el alelo 9T resulta en la producción de 60-100% de transcritos normales. La escala de gravedad clínica también parece depender de la asociación con otro polimorfismo nucleotídico (TG)m, localizado inmediatamente antes del sitio de empalme, que puede alterar la penetrancia del alelo 5T. En el caso de 12 o 13 TG, la anomalía de empalme se amplifica.

Clase VI: defecto de estabilidad de la proteína madura

En esta categoría se incluyen las mutaciones que conducen a la síntesis de proteínas funcionales, pero que son inestables en la membrana y son degradadas muy rápidamente por la maquinaria celular.

Bases moleculares de la heterogeneidad fenotípica

La variedad de mutaciones y la diversidad de formas clínicas han llevado a la búsqueda de una relación entre genotipo y fenotipo.

Conservación o no de la función pancreática, el único criterio bien identificado

Se considera que las formas con insuficiencia pancreática están más frecuentemente relacionadas con mutaciones de clase I, II y a veces III, y suelen estar asociadas con una forma grave. F508del

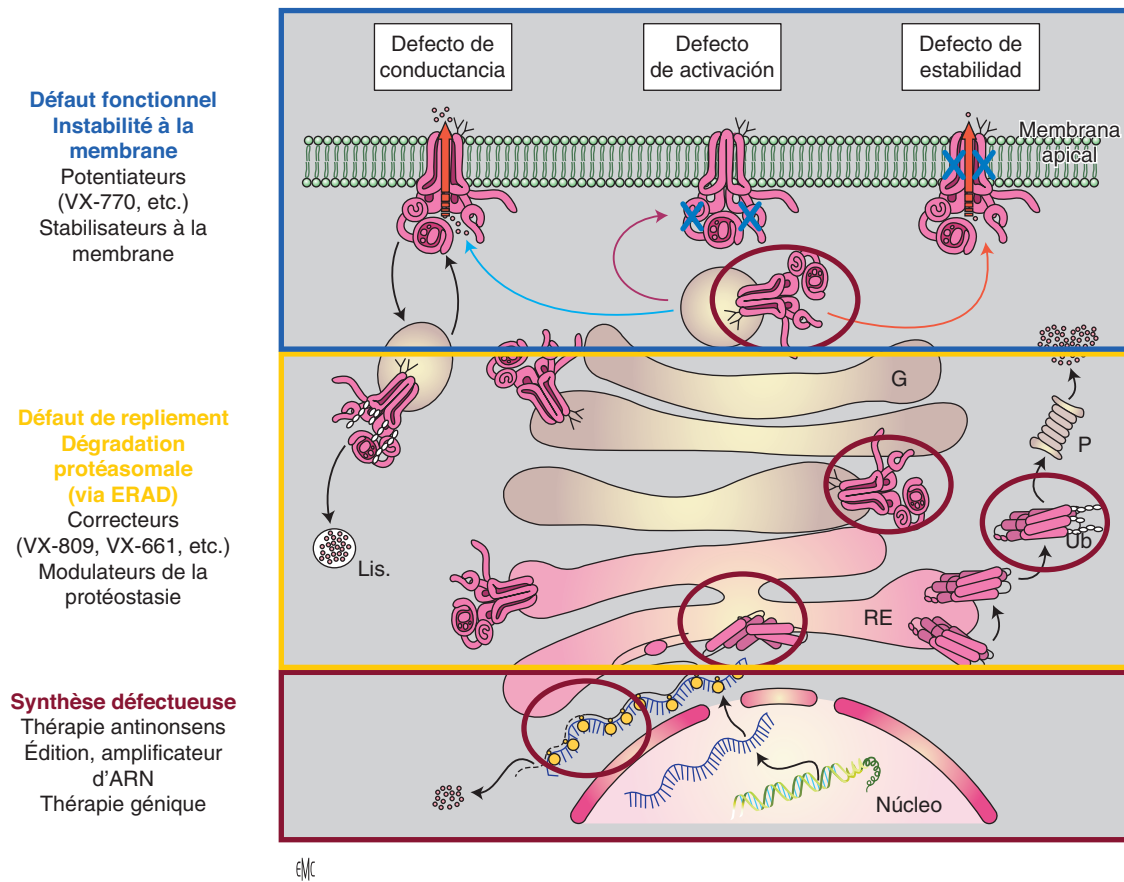


Figura 3. Las diversas clases de moduladores CFTR (regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística) según los grupos de mutación. El primer grupo incluye mutaciones que alteran la decodificación del ARNm (ácido ribonucleico mensajero). Las mutaciones sin sentido son accesibles a los tratamientos de translectura o de NMD (degradación del ARN mensajero mediada por mutaciones terminadoras). Las mutaciones de empalme son accesibles a los oligonucleótidos antisentido. Las terapias de edición de transcripciones o la terapia génica corrigen el ARN o el gen. El segundo grupo incluye mutaciones que alteran el plegamiento de la proteína. Son accesibles a las llamadas moléculas correctoras. Éstas pueden estabilizar el plegado y/o actuar directa o indirectamente sobre el sistema de direccionamiento a la membrana, en particular a través de la maquinaria de chaperonas. El tercer grupo incluye mutaciones asociadas a un defecto funcional de CFTR o a una cantidad insuficiente de proteína en la membrana. En este caso, las llamadas moléculas potenciadoras o moléculas limitadoras de la reintegración intracelular son útiles. ERAD: degradación asociada al retículo endoplásmico.

es el prototipo. Casi todas las formas homocigóticas F508del son, en efecto, deficientes en la función pancreática. Las formas con preservación de la función pancreática en general se asocian con una enfermedad pulmonar menos grave y una ausencia virtual de íleo meconial o complicaciones hepatobiliares.

Otras mutaciones que pueden estar asociadas a fenotipos determinados

La segunda mutación podría atenuar una primera mutación de fenotipo grave, ya que las mutaciones leves tienen un efecto dominante. De hecho, las mutaciones se clasifican sobre todo según sus consecuencias funcionales (Cuadros 1 y 2).

Algunas mutaciones han sido específicamente reportadas en asociación con formas tardías leves. Se trata de trastornos pulmonares moderados (asma, bronconeumonía de repetición, tos productiva crónica, etc.) que se producen con mayor frecuencia en adultos con una función pancreática normal. Varias características inusuales apuntan al diagnóstico de mucoviscidosis: bronquiectasia, alteración radiológica preferente del lóbulo superior derecho, sobreinfección con *P. aeruginosa*, *Alcaligenes xylosoxidans*, aspergilosis broncopulmonar alérgica, asociación con sinusitis o poliposis nasal, esterilidad masculina. Un trastorno pancreático exocrino crónico o recidivante aislado también puede revelar una mucoviscidosis. Se observa una tasa elevada de mutaciones del gen *CFTR* en individuos con pancreatitis crónica idiopática y alcohólica. En los varones, el fenotipo de azoospermia por ausencia bilateral de conductos deferentes, o ABCD, se relaciona a menudo con una situación de heterocigotidad compuesta R117H/F508del, en asociación con la variante 7T del polimorfismo del sitio receptor de empalme del intrón 8 descrito anteriormente. Se dice

que todas estas formas monosintomáticas están relacionadas con CFTR (CFTR-RD) para diferenciarlas de la enfermedad típica [16].

En general, la gravedad del fenotipo clínico estaría directamente relacionada con la cantidad de ARNm CFTR normal. Menos del 1% de CFTR en la membrana se asocia a manifestaciones graves, el 5% a una prueba de sudor patológica sin necesariamente manifestaciones clínicas, el 10% a una simple forma ABCD y el 50% a la heterocigotidad. Sin embargo, es probable que otros factores genéticos (polimorfismo de CFTR, genes modificadores) o ambientales expliquen la alta variabilidad en la expresión del fenotipo de la mucoviscidosis.

Diagnóstico y detección

Prueba del sudor

La prueba del sudor es la exploración clave para el diagnóstico de mucoviscidosis [17]. Tiene múltiples indicaciones. Los avances en la genética no lo han puesto en duda, ya que es una de las pruebas más sensibles en medicina. Consiste en medir las concentraciones de iones de cloruro en el sudor.

Métodos utilizados para la prueba del sudor

La prueba de sudor siempre consta de tres pasos: estimulación de la sudoración mediante iontoforesis con pilocarpina, recogida del sudor en un microcapilar (colector Macroduct) y determinación de electrolitos en el sudor. El método de referencia de Gibson y Cooke se basa en la determinación de los iones de cloruro en el sudor utilizando papel de filtro, por titrimetría, de acuerdo con el método modificado de Schales y Schales. Requiere mucha práctica

Cuadro 1.

Clasificación de las mutaciones según su carácter patógeno.

| Clases de mutaciones | Definición | Consecuencias para el consejo genético | Ejemplos |
|---|--|--|--|
| Asociadas con la fibrosis quística o «FQ» | Mutaciones con efecto deletéreo demostrado o sospechado y que, en estado heterocigótico compuesto con otra mutación FQ, se observan en pacientes con mucoviscidosis | Para considerar para DPN/DPI o pruebas en parientes mayores asintomáticos | Microdelección c.1521_1523del (F508del) Sin sentido (parada) c.3846G>A (W1282X) Empalme (sitio invariable) c.1585-1G>A (1717-1G>A) Desplazamiento del marco de lectura c.2051_2052delinsG (2183AA>G) Gran delección c.54-5940_273+10250del (CFTRdele2.3(21kb)) |
| Asociadas a la patología CFTR o «CFTR-RD» | Mutaciones que se presume que tienen un efecto deletéreo moderado o leve y que, sin otra mutación en <i>cis</i> , y en estado heterocigótico compuesto con una mutación FQ grave, no se han encontrado en pacientes con mucoviscidosis | No debe considerarse para la DPN/DPI o pruebas en parientes mayores asintomáticos | Variante de empalme c.1210-12T ^[5] (variante T5 del intrón 8) Sentido erróneo c.350G>A (R117H), c.2991G>C (L997F) Algunos alelos complejos de sentido erróneo c. [220C>T;3808G>A] ([R74W;D1270N]), c. [1327G>T;1727G>C;2002C>T] ([G576A;R668C;D443Y]) |
| Asociadas con un amplio espectro fenotípico, FQ/CFTR-RD | Mutaciones encontradas tanto en pacientes con mucoviscidosis moderada (o incluso muy moderada) con preservación de la función pancreática como en pacientes adultos con enfermedad monosintomática | La discusión de una DPN/DPI o de una prueba en parientes mayores asintomáticos debe tener en cuenta la naturaleza moderada de los fenotipos asociados | Sentido erróneo: c.617T>G (L206W), c.3454G>C (D1152H) Empalme: c.3140-26A>G (3272-26A>G), c.2657+5G>A (2789+5G>A) |
| Neutras | Variaciones de secuencia sin presunto efecto patógeno basadas en varios argumentos, sobre todo la presencia en <i>trans</i> de una mutación FQ en un paciente asintomático | Sin consecuencias para el consejo genético | c.224G>A (R75Q) c.743+40A>G (875+40A/G) c.1210-34TG[11]T[5] (IVS8(TG)11T5) c.1408G>A (M470V) c.1584G>A (E528E) c.2562T>G (T854T) c.3870A>G (P1290P) |
| De importancia clínica desconocida | Variaciones exónicas o intrónicas potencialmente patógenas, nuevas o conocidas, pero cuya descripción previa aporta pocas pruebas a favor o en contra de un carácter deletéreo | Incertidumbre para explicar en el consejo genético. DPN/DPI así como la investigación en parientes mayores asintomáticos, que hay que discutir caso por caso | Numerosas mutaciones de sentido erróneo o de empalme |

DPI/DPN: diagnóstico preimplantacional/prenatal.

de principio a fin. Las dificultades para realizar esta prueba llevan a los laboratorios a utilizar métodos más estandarizados, como la culombimetría, que ahora se impone. Otros son más controvertidos, como el método Exsudose, que utiliza un electrodo específico. El sudor se recoge mediante la aplicación de una cúpula que permite la difusión del sudor en el lugar donde se aplica el electrodo. Es posible que se produzcan errores debido a una calibración incorrecta del electrodo y/o a una aplicación incorrecta del electrodo sobre la piel. La conductividad eléctrica determina la concentración de aniones mediante la medición de la conductividad iónica. Es mucho menos propenso al error que el anterior.

Resultados de la prueba del sudor

Para un diagnóstico fiable, se requiere clásicamente un peso mínimo de sudor de 100 mg y la confirmación mediante dos pruebas positivas en el método de referencia.

El valor umbral de 60 mEq/l de cloruro parece permitir una distinción extremadamente precisa y fiable de las personas con y sin mucoviscidosis. Entre 30-60 mEq/l de cloruro, el diagnóstico es dudoso.

Los falsos positivos se relacionan casi siempre con errores técnicos. También pueden ser situaciones patológicas que lleven a un aumento de la concentración de cloruro de sodio en el sudor. Se recomienda efectuar la prueba en ausencia de patología edematosa, hipoalbuminemia o medicaciones. El sudor insuficiente es la principal causa de los falsos negativos en niños menores de 6 semanas de edad.

Se han identificado algunas mutaciones en asociación con valores bajos o intermedios de cloro en el sudor. Esto se ha caracterizado en particular para R117H, algunas mutaciones de empalme como 3120G→A, 875+1G→C, 3849+10kbC→T y mutaciones de clase V.

Diagnóstico genético

Hoy en día, el diagnóstico genético es el complemento necesario para la prueba del sudor. La determinación del genotipo en un paciente con mucoviscidosis se realiza buscando las mutaciones más frecuentes. Si esta búsqueda resulta negativa, se debe efectuar una exploración exhaustiva del gen (exones, intrones y en ocasiones promotor), a veces orientada por el origen étnico del paciente.

Medición de la diferencia de potencial transepitelial

El transporte activo de iones a través del epitelio respiratorio genera una diferencia de potencial transepitelial (DPT) que puede medirse in vivo a nivel de la base del cornete nasal inferior donde predominan las células epiteliales ciliadas. La DPT nasal basal refleja sobre todo el transporte de sodio. En los pacientes con mucoviscidosis, es aproximadamente el doble que en las personas sanas debido a la hiperactividad del canal ENaC. Esta medición se puede sensibilizar mediante diversas pruebas farmacológicas (perfusión de amilorida, de un agente agonista β como isuprel o de ATP). Este enfoque funcional también puede aplicarse a las

Cuadro 2.Ejemplos de mutaciones asociadas a la mucoviscidosis ^a.

| Regiones probadas | Nomenclatura de la Human Genome Variation Society | Nomenclatura tradicional |
|--------------------------------------|--|--|
| Exón 3 | c.254G>A c.262.263del c.178G>T | G85E 394delTT E60X |
| Exón 4 | c.350G>A c.366T>A | R117H Y122X |
| Intrón 4 | c.489+1G>T | 621+1G>T |
| Intrón 5 | c.579+1G>T | 711+1G>T |
| Exón 6 | c.617T>G | L206W |
| Exón 8 | c.1000C>T c.1040G>A c.1040G>C c.948del | R334W R347H R347P 1078delT |
| Exón 10 | c.1364C>A | A455E |
| Exón 11 | c.1523.1523del c.1519.1521del c.1545.1546del | F508del I507del 1677delTA |
| Intrón 11 | c.1585-1G>A | 1717-1G>A |
| Exón 12 | c.1624G>T c.1647T>G c.1652G>A c.1654C>T c.1657C> | G542X S549R(T>G) G551D Q552X R553X |
| Intrón 12 | c.1680-886A>G | 1811+1.6kbA>G |
| Intrón 13 | c.1766+1G>A | 1898+1G>A |
| Exón 14 | c.2051.2052delinsG c.2052dup c.2128A>T | 2183AA>G 2184insA K710X |
| Exón 15 | c.2538G>A | W846X |
| Intrón 16 | c.2657+5G>A | 2789+5G>A |
| Intrón 18 | c.2988+1G>A | 3120+1G>A |
| Intrón 19 | c.3140-26A>G | 3272-26A>G |
| Exón 20 | c.3196C>T c.3276C>A | R1066C Y1092X |
| Exón 21 | c.3454G>C c.3484C>T c.3528del | D1152H R1162X 3659delC |
| Intrón 22 | 3718-2477C>T | 3849+10kbC>T |
| Exón 23 | c.3731G>A c.3752G>A c.3846G>A | G1244E S1251N W1282X |
| Exón 24 | c.3909C>G | N1303K |
| Exones 2 y 3 | c.54-5940.273+10250del(21080) | CFTRdele2,3 |
| Tasa de detección en Francia: 84,27% | | |

CFTR: regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística.

^a Las mutaciones mostradas en negrita son detectadas por el equipo de detección neonatal en Francia (kit Elucigen). Las mutaciones de patogenicidad moderada o de amplio espectro se muestran en cursiva; c.350G>A (R117H) en *cis* de la variante c.1210-12T [5] (T5) se considera una mutación asociada a la mucoviscidosis; en *cis* de la variante de empalme normal T7, R117H ya no se considera una mutación asociada a la mucoviscidosis, sino a los trastornos relacionados con CFTR con baja penetrancia.

biopsias epiteliales colocadas en la cámara de Ussing. Esta exploración puede ser muy útil en el caso de pruebas de sudor intermedias y estudios genéticos no contributivos ^[18]. Ahora se incluye en los algoritmos de diagnóstico (Fig. 4).

Consejo genético y detección

Consejo genético y diagnóstico prenatal

El diagnóstico prenatal está destinado a las parejas «de riesgo», es decir, a los padres de un niño que ya está enfermo o a las parejas con parientes cercanos con un niño afectado. Los métodos actuales, que combinan pruebas directas e indirectas, permiten responder de manera fiable a casi todas las familias. La prueba se practica en células de vellosidades coriónicas tomadas a las 10 semanas de amenorrea.

La técnica del diagnóstico preimplantatorio, que tras la fecundación *in vitro* busca mutaciones en una sola célula del óvulo

tomada en la fase de blastómero, encuentra una de sus mejores indicaciones en la mucoviscidosis. Es probable que esta técnica se desarrolle en un futuro próximo.

Detección neonatal: tripsina inmunorreactiva e investigación genética

La detección neonatal de la mucoviscidosis está generalizada en Francia desde 2002 (Fig. 5). Se efectúa con sangre recogida en papel secante para la prueba de Guthrie, idealmente a las 72 horas de vida, después de obtener el consentimiento firmado de los padres (para una posible investigación genética). Se basa en la determinación de la tripsina inmunorreactiva (TIR), una enzima pancreática cuya alta concentración refleja la afectación pancreática. Una determinación de TIR a las 72 horas de vida de más de 65 µg/l conduce a la práctica de la investigación genética.

Ésta se basa en la detección de alelos mutados en un kit con las 29 mutaciones más frecuentes. Si se identifica una mutación

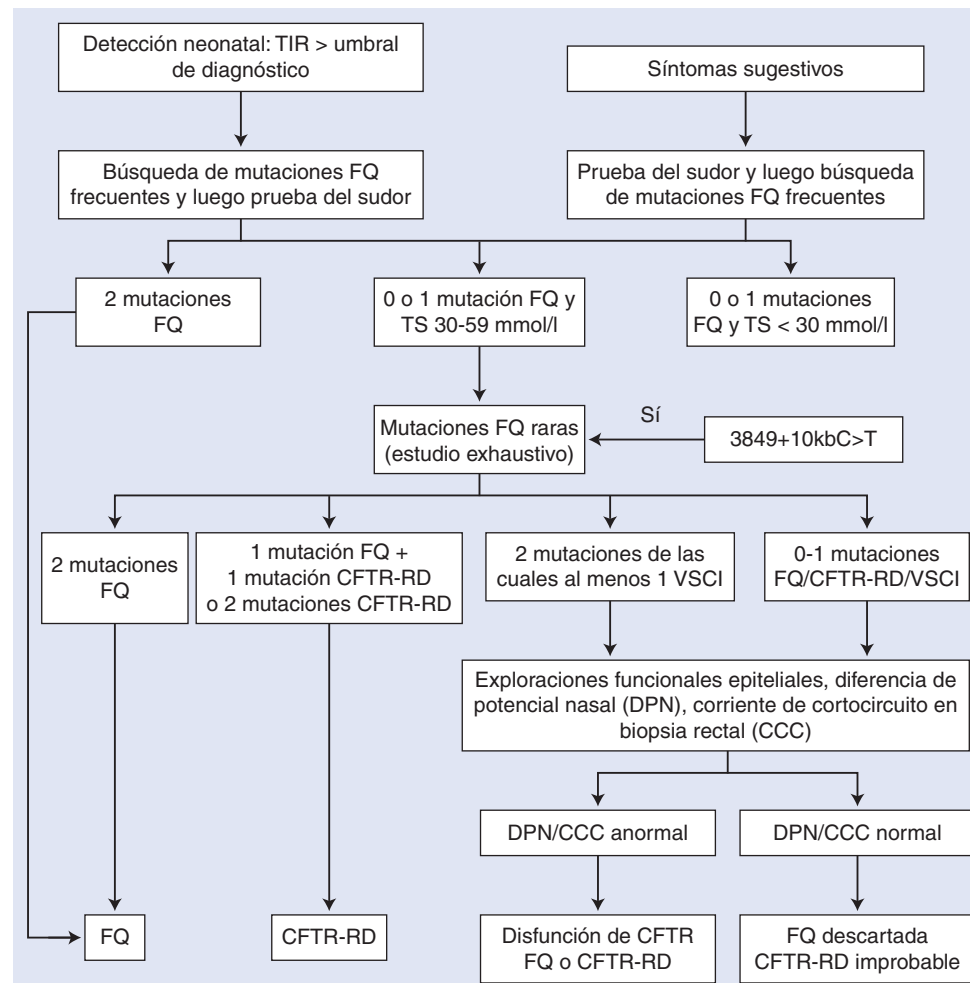


Figura 4. Árbol de decisiones. Algoritmo de diagnóstico. La presencia de signos evocadores o una determinación de tripsina inmunorreactiva (TIR) anormalmente alta en la detección neonatal requiere una prueba del sudor y la búsqueda de mutaciones frecuentes. Si se encuentran dos mutaciones patógenas (FQ), se confirma el diagnóstico. Si no se encuentra más de una mutación y la prueba del sudor es menor de 30, el diagnóstico se descarta. En otros casos (genética no contributiva y/o prueba de sudor entre 30-59 mM/l) y/o en presencia de la mutación 3849 +10 kb C→T (asociada a una prueba de sudor negativa), se debe realizar un estudio genético exhaustivo. El algoritmo desglosa las situaciones diagnósticas según la presencia de dos mutaciones FQ, lo cual confirma el diagnóstico de mucoviscidosis. La presencia de una mutación CFTR-RD (trastornos relacionados con el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística) (asociada a formas monosintomáticas de la enfermedad), en *trans* de una mutación FQ o CFTR-RD, establece el diagnóstico de una enfermedad relacionada con CFTR. La presencia de una variante de significación clínica desconocida (VSCI) requiere investigaciones funcionales epiteliales (diferencia de potencial transepitelial nasal o corriente de cortocircuito en la biopsia rectal). En caso de exploración normal, se descarta el diagnóstico. En caso de un resultado anormal, que confirme la disfunción de CFTR, la clasificación de mucoviscidosis (afectación de varios órganos) o enfermedad relacionada con CFTR (afectación de un solo órgano) se basa en el cuadro clínico.

en ambos alelos (niño enfermo) o en uno de los dos alelos (situación de heterocigosidad simple o enfermedad con una segunda mutación no identificada), el niño es derivado a un centro de fibrosis quística para realizar una prueba de sudor. Si esta prueba es positiva, se confirma el diagnóstico de mucoviscidosis.

Si no se encuentran mutaciones, se vuelve a tomar una muestra del niño a las 3 semanas para una nueva determinación de la TIR. Si ésta se mantiene alta, se practica una prueba de sudor.

Este modo de detección es bastante sensible, pero se estima un 3-4% de falsos negativos. En efecto, la TIR puede aumentar de manera no específica durante cualquier estrés neonatal. También es importante tener en cuenta la preocupación que se genera en caso de resultados falsos positivos con un diagnóstico secundario (TIR elevada de forma no específica y prueba del sudor negativa). Los casos no concluyentes (prueba del sudor intermedia, genética no contributiva) son generados por esta estrategia. La mayoría de las veces, los niños estarán en realidad indemnes y se justifica un seguimiento específico.

La detección neonatal ofrece la oportunidad de mejorar el pronóstico de la enfermedad mediante un seguimiento médico precoz y el inicio de medidas preventivas y tratamientos adecuados para retrasar la afectación pulmonar o nutricional.

Manifestaciones prenatales

El diagnóstico de mucoviscidosis se puede sospechar:

- en el contexto de una vigilancia sistemática por ecografía que sugiera la presencia de atresia del intestino delgado o de peritonitis meconial;
- bien con motivo de un consejo genético (contexto familiar o heterocigosidad conocida).

El primer paso en el proceso de diagnóstico es efectuar un estudio genético en ambos padres. Si ambos padres son heterocigotos, existe un riesgo alto (1/4) de compromiso fetal. Entonces se puede proponer el uso de un estudio de biología molecular en el feto.

Si ninguno de los padres es portador de una mutación, el diagnóstico queda prácticamente descartado. Por otro lado, si un progenitor es heterocigoto para una mutación común, queda la incertidumbre de si el otro progenitor es portador de una mutación rara. El uso de un estudio de biología molecular en el feto se discute con los padres. Se puede realizar en tejido (biopsia de trofoblasto) o en células fetales circulantes. Si el feto no es portador de la mutación detectada en uno de los padres, entonces está sano. Si, por el contrario, el feto es portador de la mutación detectada, el temor es que también sea portador de una mutación rara

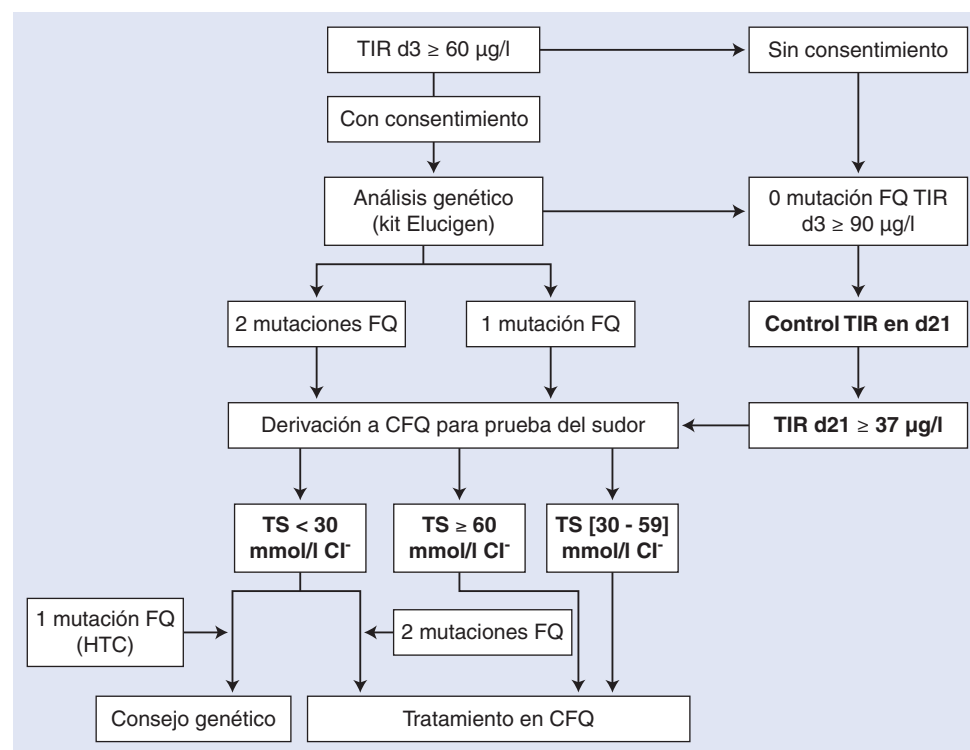


Figura 5. Árbol de decisiones. Algoritmo de detección. TIR: tripsina inmunorreactiva; FQ: fibrosis quística; CFQ: Centro de Fibrosis Quística; HTC: heterocigótica.

hipotéticamente presente en el otro progenitor y, por lo tanto, que sea homocigoto y esté enfermo. A continuación, se inicia un estudio exhaustivo del gen para la búsqueda de otras mutaciones menos comunes. Sin embargo, esto es a menudo difícil y lleva mucho tiempo, y rara vez se resuelve este doloroso dilema diagnóstico.

Si no se identifican mutaciones, las pruebas de laboratorio (inmunoenzimas intestinales, fosfatasa alcalina [FA] y γ -glutamil transferasa [γ -GT], leucina aminopeptidasa) por amniocentesis después de 18 semanas de amenorrea pueden proporcionar información diagnóstica adicional [18].

■ Manifestaciones clínicas

Manifestaciones respiratorias

La insuficiencia respiratoria afecta al pronóstico de la enfermedad. Es responsable del 90% de la mortalidad. Es el resultado directo o indirecto de la pérdida de las funciones de la proteína CFTR en las células del tracto respiratorio. El cambio resultante en la composición y reología de las secreciones se asocia con una inflamación bronquial precoz y constitutiva [10]. Esto conduce a una broncopatía obstructiva crónica, que resulta en dilataciones bronquiales, enfisema con destrucción del parénquima y, por último, una insuficiencia respiratoria crónica mortal.

Síntomas y signos

Las manifestaciones respiratorias están presentes en aproximadamente el 75% de los lactantes en el primer año de vida. Los síntomas no son específicos: tos prolongada, seca y quintosa o, más a menudo, productiva; bronquitis o bronquiolitis recidivantes; congestión bronquial y expectoración mucopurulenta persistente entre los episodios agudos. La auscultación pulmonar, a menudo insuficiente, contrasta con la intensidad de las manifestaciones clínicas. El estudio citobacteriológico del esputo (ECBE), preferiblemente mediante expectoración inducida, puede a veces revelar una infección por *Haemophilus influenzae* o *Streptococcus aureus*. En la mayoría de los casos son no contributivos. Los signos radiológicos más precoces combinan opacidades en forma de rieles que reflejan el engrosamiento peribronquial y la distensión pulmonar con enfisema predominante en las bases, responsable de la ptosis diafragmática [19]. Desde el punto de vista funcional,

la resistencia pulmonar aumenta, lo que refleja la obstrucción temprana de los bronquios pequeños.

Evolución

La broncopatía en los pacientes con mucoviscidosis evoluciona de forma crónica con episodios de exacerbación, durante los cuales los signos respiratorios se agravan: la expectoración se vuelve abundante y purulenta, la tos más frecuente y la disnea más marcada. Otros signos asociados (cansancio, anorexia y pérdida de peso, y más raramente fiebre) contribuyen al deterioro del estado general. Estos períodos de exacerbación se consideran como los principales contribuyentes a la destrucción del pulmón debido a la intensidad de la respuesta inflamatoria, como lo demuestran los aumentos en la proteína C reactiva, los polimorfonucleares neutrófilos, algunas citocinas circulantes y otros biomarcadores de la inflamación como la calprotectina, la IL-6 y los marcadores de estrés oxidativo (por ejemplo, el malondialdehído). Estas exacerbaciones respiratorias son particularmente importantes de reconocer y tratar de forma precoz, ya que se asocian en el 25% de los pacientes con una disminución persistente de la función respiratoria después del episodio agudo. De hecho, en la población adulta, la disminución anual del volumen espiratorio máximo por segundo (VEMS) es dos veces mayor en los pacientes con una exacerbación respiratoria que en los que no la tienen (2,4% frente al 1,2%) y si las exacerbaciones se producen con menos de 6 meses de diferencia. Entre estos episodios agudos, el paciente desarrolla una tos crónica con broncorrea. Estos signos aumentan con la evolución de la enfermedad y se asocian a la disnea y a la dependencia del oxígeno, primero con el esfuerzo y luego en reposo. El deterioro del estado nutricional y la disminución de la calidad del sueño son marcadores precoces de insuficiencia respiratoria.

Complicaciones

Las complicaciones se presentan con mayor frecuencia en la adolescencia o en la edad adulta y pueden poner en peligro la vida. La hemoptisis se asocia a menudo con sobreinfecciones bronquiales. El neumotórax se debe a la ruptura de las bullas subpleurales o a un aumento de la presión intrapleurales relacionado con la obstrucción de las vías respiratorias. Su incidencia aumenta en los pacientes con VEMS inferior al 40% e infectados con *P. aeruginosa*. El neumotórax se asocia con un pronóstico desfavorable, con una mediana de supervivencia de aproximadamente 20 meses

después de su aparición. La hipoxia induce la vasoconstricción y el remodelado vascular pulmonar, que es la causa de la hipertensión arterial pulmonar. Aunque esta última agrava el pronóstico, se asocia de forma excepcional con la insuficiencia cardíaca derecha.

Con el tiempo, aparecen opacidades lineales (atelectasias segmentarias o subsegmentarias), opacidades micro o macronodulares, focos alveolares mal sistematizados y bronquiectasias que a veces adquieren un aspecto quístico y que la mayoría de las veces comienzan en los vértices. La tomografía computarizada (TC) permite precisar la extensión de las lesiones, identifica las ampollas yuxtapleurales y detecta adenopatías mediastínicas muy frecuentes que no se identifican en las radiografías estándar. Las anomalías radiológicas no son específicas, pero sus asociaciones y la topografía que afecta preferentemente a los lóbulos superiores son muy características. La TC permite especificar la extensión de las lesiones bronquiolares y un atrapamiento aéreo muy frecuente. A menudo, también asocian un engrosamiento de las paredes bronquiales, impactaciones mucoides debido al llenado del lumen bronquiolar, micronódulos centrolobulares, a veces con patrón de árbol en yemas. También permite identificar las ampollas yuxtapleurales y detecta adenopatías mediastínicas muy frecuentes y, en una fase avanzada, dilataciones de los bronquios que a veces toman un aspecto quístico, distensión pulmonar y atelectasias que completan el cuadro. La TC pulmonar, que es más sensible si se realiza en cortes finos y con técnica volumétrica, puede revelar anomalías cuando el flujo respiratorio es normal. La resonancia magnética no irradiante se practica cada vez más gracias a los nuevos desarrollos técnicos que permiten estudiar el parénquima pulmonar.

En el plano funcional, poco a poco se establece un síndrome obstructivo global: disminución del VEMS y del flujo espiratorio máximo entre el 25 y el 75% (FEM 25/75), aumento de la resistencia específica de las vías respiratorias. Se asocia entonces a un síndrome restrictivo (disminución de la capacidad vital funcional [CVF], aumento del volumen residual). En el caso de las sobreinfecciones bronquiales, es posible una caída de estos parámetros de hasta un 20%. El compromiso respiratorio también se evalúa midiendo la SpO₂ (saturación de oxígeno por pulsioximetría) y los gases en sangre arterial durante el sueño. Se puede considerar que las desaturaciones nocturnas deben buscarse de forma sistemática cuando el VEMS es inferior al 50% del teórico y/o la SpO₂ al despertar es inferior al 92%. El propósito de las pruebas de esfuerzo es evaluar mejor el grado y la evolución de la insuficiencia respiratoria y determinar la necesidad de oxigenoterapia de deambulación.

El estudio del aclaramiento pulmonar a veces detecta anomalías en niños con espirometría normal. La desaturación de oxígeno debe investigarse de forma sistemática mediante una prueba de esfuerzo y un registro nocturno. En la fase terminal, la reducción de la ventilación alveolar conduce a la insuficiencia respiratoria hipercápnica. Se ha considerado el VEMS inferior al 30% como un criterio de gravedad para la inclusión en la lista de trasplantes de pulmón, pero la tasa de disminución anual del VEMS es un mejor parámetro para identificar a los pacientes con alto riesgo de mortalidad.

Epidemiología de la infección broncopulmonar

La sobreinfección broncopulmonar crónica es constante en la mucoviscidosis [20]. Los nuevos métodos de identificación molecular revelan una extrema diversidad bacteriana, incluyendo gérmenes anaerobios de origen ambiental y de la cavidad bucal. Estas comunidades bacterianas limitan de manera progresiva su diversidad a medida que evolucionan [21].

Staphylococcus aureus y Haemophilus influenzae

Las bacterias predominantes en la fase inicial son principalmente *S. aureus* y *H. influenzae*. La infección por *H. influenzae* es precoz, pero su efecto nocivo parece ser menor que el de otros gérmenes. Se trata en su mayoría de cepas no encapsuladas (por lo tanto, insensibles a la vacunación), de las cuales sólo el 20% produce lactamasas. *S. aureus* causa una infección crónica. La mayoría de las cepas de *S. aureus* producen penicilinasas, pero más del 90% permanecen sensibles a la meticilina. Los pacientes infectados con cepas resistentes a la meticilina tienen una degradación respirato-

ria más rápida, un mayor consumo de antibióticos y una mayor mortalidad.

Pseudomonas aeruginosa

P. aeruginosa está presente en el 27% de los niños con mucoviscidosis, pero sólo el 8% tiene una infección crónica. La infección por *P. aeruginosa* es responsable en gran medida del deterioro de los pulmones. El germen contiene una batería de enzimas y exotoxinas citotóxicas (exotoxina A, elastasa, proteasas, pioverdina, hemolisinas, etc.) cuya implicación en la génesis de las lesiones del tejido pulmonar parece limitarse al período inicial de la colonización. Las lesiones inflamatorias estarían entonces vinculadas a la presencia de complejos inmunitarios in situ y a la activación de la inflamación resultante.

La historia natural de la colonización comienza con la implantación de cepas en las vías respiratorias superiores, seguida de una colonización traqueobronquial intermitente [21]. A pesar de una respuesta inmunitaria suficiente para prevenir la invasión sistémica, *P. aeruginosa* no puede ser erradicada del huésped y desarrolla una infección crónica. Esto se explica por una relación huésped-bacteria particular. En la fase inicial, las anomalías en la hidratación de la película bronquial de superficie debidas a la disfunción de CFTR limitan el aclaramiento mucociliar y promueven el estancamiento de los gérmenes. Las infecciones previas, ya sean virales o bacterianas, también favorecen la colonización por *P. aeruginosa*, ya que las membranas basales desnudas como resultado de procesos de lesiones locales presentan sitios de adhesión. Una alteración de los mecanismos de defensa locales permite entonces la persistencia de los gérmenes y la transición a la infección crónica. A esto se une la capacidad de *P. aeruginosa* de presentar un fenotipo hipermutador y de sintetizar una gran cantidad de exopolisacáridos, en particular de alginato. Se cree que la alta osmolaridad de las secreciones bronquiales y la presencia de glucoproteínas anormales en el moco actúan sobre los genes reguladores de *P. aeruginosa*, induciendo la producción de alginato. Las cepas se llaman entonces mucoides. Este carácter, que refleja la adaptación de la bacteria a su huésped, es propio de la infección crónica por *P. aeruginosa* y conduce, al cabo de unos meses, a la formación de microcolonias recubiertas por una biopelícula, que puede alcanzar hasta tres veces el peso de la bacteria. Este fenómeno contribuye a la viscosidad de las secreciones bronquiales, favorece la adhesión de *P. aeruginosa* y sobre todo forma una verdadera pantalla para la fagocitosis y la respuesta inmunitaria. La transición a la cronicidad y la aparición del fenotipo mucoso, a veces años después del inicio de la colonización, se asocia con un deterioro respiratorio más rápido. Esto es particularmente el resultado de una respuesta inflamatoria exagerada a la infección, intrínseca a la enfermedad, que luego promueve un proceso inmunopatológico excesivo y permanente. La afluencia de neutrófilos conduce en particular a la liberación de elastasa y proteasas que inhiben las opsoninas, disminuyen la fagocitosis y destruyen el tejido conectivo. Esto crea las condiciones para un círculo vicioso de obstrucción, infección e inflamación de las vías respiratorias.

Patógenos inusuales

Algunos patógenos inusuales han desempeñado un papel infeccioso creciente en los últimos años debido a la mayor duración de la vida y a la presión de los antibióticos, a los cambios en el medio ambiente y a las mejoras en las técnicas de aislamiento e identificación. Éstos incluyen *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *A. xylosoxidans*. Las especies de *Burkholderia* aisladas con mayor frecuencia son *B. multivorans* y *B. cenocepacia*. Actualmente se pueden distinguir 10 genomovares de *B. cepacia* (este término se refiere a cepas fenotípicamente similares pero genotípicamente heterogéneas). La colonización por *B. cepacia* se asocia con una degradación clínica y funcional lenta. Las cepas de genomovar III o *B. cenocepacia* son a menudo epidémicas y a veces se asocian, después de muchos años de colonización asintomática, con una infección pulmonar con bacteriemia y muerte rápida. La patogenicidad de *S. maltophilia*, presente en el ambiente hospitalario, está poco definida. Aunque los estudios de casos y controles no han demostrado un impacto en términos de función respiratoria y mortalidad, su adquisición podría ser desfavorable

en los pacientes más graves. El aislamiento de *A. xylooxidans* de pacientes ancianos y más graves dificulta la interpretación de su patogenicidad.

Micobacterias atípicas

Se han aislado micobacterias atípicas (principalmente *Mycobacterium avium* y *M. abscessus*, subdividida en *M. bolletii*, *M. massiliense* y *M. abscessus*) en el 1,3% de los pacientes pediátricos declarados al registro francés en 2013. Las infecciones por *M. abscessus* están acelerando la disminución del VEMS, pero su poder patógeno (colonización simple o verdadera infección) es difícil de evaluar.

Infecciones virales

Las infecciones virales involucran principalmente a rinovirus, virus sincitial respiratorio (VSR), parainfluenza de tipos 1 a 4, metaneumovirus, virus de la gripe A y B, adenovirus y coronavirus. Alteran el aclaramiento mucociliar y la homeostasis del líquido de superficie bronquial, afectan a la integridad del epitelio, aumentan la respuesta inflamatoria y dispersan la biopelícula liberando bacterias planctónicas, promoviendo así las exacerbaciones respiratorias. El VSR predomina en los lactantes y se piensa que está asociado dentro de los 2 años de la infección con el aumento de los síntomas respiratorios y la alteración de las pruebas de imagen. Se cree que la infección gripal está asociada con el deterioro respiratorio y que promueve el aislamiento de *P. aeruginosa*.

Infecciones fúngicas

La colonización por hongos también es más frecuente sin que sea posible especificar la significación pronóstica. La colonización por *Aspergillus fumigatus* se encuentra en el 17% de los pacientes, favorecida por los antibióticos orales e inhalados. Entre las especies de *Scedosporium*, *Scedosporium apiospermum* es una causa de infección diseminada postrasplante. La frecuencia de la aspergilosis broncopulmonar alérgica varía entre el 2-10% dependiendo de la serie. Esta patología se caracteriza por una manifestación inmunoalérgica en respuesta a *A. fumigatus* y agrava el pronóstico global de la enfermedad. En su forma típica, combina:

- manifestaciones asmáticas, deterioro respiratorio clínico y funcional inexplicable;
- IgE (inmunoglobulina E) superior a 1.000 UI/ml en ausencia de corticoterapia;
- una reacción cutánea inmediata a *A. fumigatus* (en ausencia de tratamiento antihistamínico) o la detección de anticuerpos séricos específicos de tipo IgE para *A. fumigatus*;
- la presencia de precipitinas o anticuerpos específicos de tipo IgG;
- un cambio reciente en las imágenes pulmonares (infiltrados) a pesar de un tratamiento sintomático bien efectuado.

A veces el escenario es más insidioso, asociando un deterioro del estado respiratorio a pesar de una antibioticoterapia adecuada y unas concentraciones de IgE superiores a 200 UI/ml, lo que justifica una nueva determinación en un plazo de 3 meses.

Ningún criterio es decisivo, pero su asociación y, sobre todo, la respuesta a los corticoides son un fuerte argumento de presunción.

Diagnóstico de la infección broncopulmonar

Las secreciones bronquiales se pueden recoger mediante expectoración espontánea o inducida, frotis orofaríngeo o lavado broncoalveolar. En los pacientes que no expectoran, la expectoración inducida se recomienda más que el frotis orofaríngeo, que no es lo suficientemente sensible.

El ECBE permite la detección y vigilancia de la infección broncopulmonar. El ECBE debe obtenerse tras una expectoración profunda. En el examen directo, un mayor número de células polimorfonucleares que de células epiteliales permite descartar la contaminación salival. Aunque las identificaciones bacteriológicas clásicas en galería bioquímica todavía se utilizan, hoy se aboga por las identificaciones moleculares, en particular las técnicas de espectrometría de masas MALDI-TOF MS (desorción láser asistida por la matriz con detección de masas por tiempo de vuelo). La reacción en cadena de la polimerasa (PCR), a veces multiplex, también permite una detección rápida sin necesidad de realizar un cultivo.

La elección de los antibióticos se basa en los fenotipos de resistencia de los gérmenes encontrados en el cultivo y en la gravedad de la infección. Sin embargo, las condiciones del antibiograma in vitro sólo reflejan de manera imperfecta las condiciones reales in vivo. Esto puede resultar en una falta de efecto del antibiótico en el paciente a pesar de la sensibilidad in vitro. Además, es muy difícil conocer con precisión la representatividad de la flora del esputo en comparación con la desarrollada en contacto con el epitelio bronquial, porque la infección probablemente sea heterogénea según los territorios, algunos de los cuales pueden incluso estar casi excluidos. Por último, los gérmenes que no se buscan de forma sistemática (virus, micobacterias atípicas, micoplasma, clamidias, etc.) pueden pasar desapercibidos.

En estas situaciones particulares, el lavado broncoalveolar permite a veces aclarar el diagnóstico, después de un fracaso de la antibioticoterapia de primera línea, en el caso de una insuficiencia funcional respiratoria mal explicada y en los pacientes que no pueden expectorar cuando el ECBE es de poca ayuda como, por ejemplo, en los lactantes en particular.

El ECBE debe efectuarse, en el mejor de los casos, cada 3 meses, incluso en pacientes asintomáticos, y de todos modos en el momento de las exacerbaciones agudas antes de cualquier antibioticoterapia.

Manifestaciones digestivas

El gen *CFTR* se expresa en la mayoría de los epitelios digestivos: glándulas salivales, enterocitos, epitelio biliar y conductos pancreáticos. Aunque la afectación digestiva de la mucoviscidosis contribuye menos que la pulmonar al pronóstico vital de la enfermedad, juega un papel principal en la gravedad de algunas formas (íleo meconial, cirrosis, etc.). Potencia la gravedad de la enfermedad pulmonar a través de la malnutrición, de la que es responsable en gran medida, y sobre todo desempeña un papel importante en la morbilidad a través de toda una serie de manifestaciones clínicas más o menos frecuentes y más o menos incapacitantes.

Fisiopatología de la afectación intestinal

Aunque puede haber lesiones de las glándulas salivales que recuerdan a las del páncreas, la secreción de amilasa parece normal. En el estómago, el volumen de las secreciones está disminuido, pero el pH pre y posprandial es normal.

El pH duodenal se reduce debido a la secreción anormal de bicarbonato pancreático, sobre todo en la fase posprandial, lo que impide la actividad óptima de las enzimas pancreáticas. Sólo se vuelve alcalino de nuevo en el yeyuno, incluso en el íleon. Dado que *CFTR* se expresa en los enterocitos, existe un trastorno de la transferencia iónica transepitelial vinculado al defecto de *CFTR*, hiperplasia de las glándulas mucosas y anomalías cualitativas de las mucinas. El resultado es una mucosa intestinal gruesa y deshidratada que actúa como una barrera y, por lo tanto, limita la difusión y absorción de nutrientes por parte de los enterocitos. También puede haber una proliferación bacteriana intraluminal exagerada que contribuya a los fenómenos de mala digestión y fermentación con perturbación de la microbiota intestinal. Por último, el tiempo de tránsito orocecal se incrementa.

La afectación pancreática de la mucoviscidosis es similar a una pancreatitis crónica, con un inicio extremadamente precoz, prenatal en la gran mayoría de los casos. Esta pancreatitis crónica es responsable de la insuficiencia pancreática funcional, medida por ejemplo por la esteatorrea de 24 horas, cuando se destruye más del 90% de la capacidad secretora. El 60% de los niños afectados de mucoviscidosis tienen una insuficiencia pancreática al nacer. El déficit de secreción es global y afecta a todas las enzimas, pero también a las secreciones de agua y electrolitos, en particular de bicarbonato. Estas anomalías también pueden detectarse en la insuficiencia pancreática, aunque en menor grado. El grado de destrucción es, en efecto, extremadamente variable y explica las diferencias en la expresión clínica. Depende del tipo de mutación. La correlación entre la insuficiencia pancreática y la mutación grave probablemente se explique por la necesidad de una actividad residual de *CFTR* inferior al 1% para que se exprese la insuficiencia pancreática. El 10% de los pacientes siguen teniendo

un páncreas suficiente. Por lo general, tienen una forma menos grave.

Es probable que el déficit de secreción de bicarbonato pancreático esté directamente relacionado con la falta de estimulación dependiente del AMPc. Está implicada en la persistencia de la hiperacidez gástrica. Favorece la precipitación de los ácidos biliares y la reducción de su cantidad, contribuyendo así indirectamente a la mala absorción de los lípidos al reducir su solubilización.

CFTR se expresa en el polo apical de los colangiocitos y contribuye al funcionamiento del intercambiador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, que desempeña un papel clave en la coleresis alcalina. Las consecuencias precisas de la anomalía de CFTR en la secreción biliar, tanto cualitativa como cuantitativa, nunca se han medido con precisión. Por lo tanto, existen resultados muy inconsistentes en el contenido de colesterol o de ácidos biliares de la bilis. Lo que parece cierto es que la acidez del duodeno en la mucoviscidosis promueve la precipitación de las sales biliares, contribuyendo así a la falta de digestión de los lípidos. El agotamiento de los ácidos biliares explicaría, al menos en parte, la litogenicidad de la bilis y la formación de cálculos de colesterol.

Manifestaciones clínicas y mediante pruebas complementarias

La insuficiencia pancreática externa implica un síndrome de malabsorción de las grasas. El cuadro clínico de insuficiencia pancreática asocia clásicamente diarrea nauseabunda y grasa, dolor abdominal e insuficiencia ponderal, en contraste con la conservación del apetito. En los lactantes, la lesión puede revelarse por la asociación de edema con hipoproteïnemia y anemia. También se han descrito manifestaciones dolorosas como resultado de ataques de pancreatitis aguda o ruptura de quistes. Se expresa clínicamente como esteatorrea sólo cuando el nivel de actividad de la lipasa residual es inferior al 5%. También se asocia con una deficiencia de vitaminas liposolubles E, A, D, K y ácidos grasos esenciales. La deficiencia de vitamina K puede expresarse con intensidad durante el primer año de vida. Es moderada más allá de este período y es sobre todo el resultado del deterioro de la flora intestinal por las frecuentes antibioticoterapias prolongadas. La vitamina K participa en el sistema de coagulación pero también en el metabolismo óseo. El déficit de vitamina D contribuye a la osteopenia y es común en adolescentes y adultos. La insuficiencia pancreática externa también puede llevar a la mala digestión de varios nutrientes. La deficiencia de amilasa pancreática es responsable de la mala digestión del almidón, lo que lleva a un aumento de la fermentación bacteriana del colon. La creatorrea participa en el balance negativo de nitrógeno. La insuficiencia pancreática exocrina se diagnostica mediante la determinación de las enzimas pancreáticas eliminadas en las heces (elastasa pancreática < 200 $\mu\text{g/g}$ de heces). La búsqueda de esteatorrea, o medición de la grasa fecal, impone condiciones estrictas para llevar a cabo la prueba. Consiste en medir la cantidad de grasa fecal por 24 horas durante los últimos 3 días de una dieta que proporciona 100 g de grasa por día. Se considera patológico cuando supera los 7 g por día.

Otras manifestaciones

Resulta paradójico que también pueda haber un aumento de la permeabilidad intestinal. Esto puede conducir a un exceso de estimulación antigénica de la mucosa intestinal y contribuir a una mayor incidencia de la intolerancia a las proteínas de la leche de vaca (IPLV), la enfermedad celíaca y la enfermedad de Crohn.

La deficiencia de ácidos grasos esenciales se encuentra en el 80% de los pacientes. Es el resultado de la insuficiencia pancreática, la ingesta nutricional insuficiente y la posible oxidación anormal de los ácidos grasos.

Anomalías de la motilidad intestinal

Las anomalías de la motilidad intestinal se deben, en primer lugar, a la obstrucción intestinal por una mucosidad anormal. También hay un exceso de síntesis de algunos péptidos digestivos como la motilina, el enteroglucagón, la neurotensina y el péptido Y. Además, la insuficiencia pancreática externa, la mala digestión

y la malabsorción pueden alterar el vaciado gástrico y la motilidad intestinal a través de nutrientes parcialmente no absorbidos.

Reflujo gastroesofágico (RGE)

El RGE está presente en el 40% de los lactantes. Puede contribuir a la inflamación y a la hiperreactividad bronquial. En los niños mayores, el RGE es más común cuando la bronconeumopatía crónica está más avanzada. Se relaciona con la distensión pulmonar y los cambios en el gradiente de presión toracoabdominal inducidos por la tos o la kinesiterapia. Sin embargo, el hecho de que el RGE exista al principio de la evolución de la mucoviscidosis está a favor de su carácter primario. La relajación inadecuada del esfínter esofágico inferior parece ser el mecanismo principal. A menudo hay reflujo de líquido duodenal hacia el estómago, pero los numerosos estudios sobre el tiempo de vaciado gástrico dan resultados muy inconsistentes, incluso contradictorios, quizá debido a la diversidad de métodos utilizados.

El RGE puede aumentar los síntomas respiratorios ya sea por microaspiración o por broncoespasmo reflejo desencadenado por la presencia de líquido ácido en el tercio superior del esófago. El RGE debe buscarse de forma sistemática en los lactantes y, en caso de duda, en los pacientes con agravación inexplicable de los síntomas respiratorios debido a su potencial efecto deletéreo sobre la función respiratoria. La medición de pH de 24 horas parece ser la prueba más sensible y específica para su diagnóstico.

Íleo meconial

El íleo meconial afectaría al 80% de los fetos entre las 18-20 semanas de gestación. La evolución suele ser resolutive, y el íleo meconial neonatal revela la enfermedad en sólo el 10% de los recién nacidos afectados. En alrededor del 50% de los casos, esta oclusión se puede suprimir mediante enemas hiperosmolares. De lo contrario, la asociación con atresia ileal, vólvulo del intestino delgado o peritonitis meconial requiere una cirugía con resección y anastomosis terminoterminal en uno o dos tiempos.

Síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID)

El SOID es una patología específica de la mucoviscidosis. Es el resultado de una obstrucción parcial o completa del intestino delgado, que suele comenzar en la región ileocecal, con el tubo digestivo lleno de materia compacta. Esto lleva a dolor abdominal o incluso a episodios subocclusivos. Se acompaña de cambios en el tránsito intestinal, que sin embargo son inconstantes porque la obstrucción puede ser sólo parcial. En la radiografía de abdomen, el SOID suele traducirse en la presencia de heces en la fosa ilíaca derecha, con niveles hidroaéreos y distensión intestinal proximal a la obstrucción. Realizar un enema opaco con macromoléculas hidrosolubles hiperosmolares ayuda en el diagnóstico y es un tratamiento eficaz. Esta complicación puede ser reveladora de mucoviscidosis. Hay que distinguirla de una invaginación intestinal, que puede ser crónica y repetida en la mucoviscidosis, de un vólvulo en un asa delgada o de un mucocele apendicular.

El estreñimiento es común y debe distinguirse del SOID. Se caracteriza por la baja frecuencia de las deposiciones más que por su consistencia dura. A veces se asocia con el prolapso rectal, que es común en niños pequeños en el momento del aprendizaje de la continencia.

El dolor abdominal es común y su mecanismo es complejo. A menudo crónico, está relacionado con las consecuencias de la mala digestión/malabsorción, un equivalente meconial o el reflujo gastroesofágico. Si es agudo, debe investigarse una pancreatitis aguda en pacientes con suficiencia pancreática, así como la presencia de litiasis biliar, invaginación intestinal o vólvulo, o un síndrome de obstrucción intestinal distal.

Déficit nutricional

El mantenimiento de un buen estado nutricional es un factor fundamental en la evolución de la enfermedad. Un estudio que comparó a los pacientes tratados en Toronto y Boston demostró que los pacientes de Toronto, a los que se les permitió consumir una dieta alta en grasa con opoterapia pancreática sustitutiva,

tenían un mejor estado nutricional y una curva de supervivencia más satisfactoria (mediana de supervivencia de 30 años frente a 21 años) en comparación con los pacientes de Boston, que seguían una dieta restringida en grasa.

Los déficits nutricionales son el resultado de una combinación de pérdidas excesivas de energía y de ingestas insuficientes. Las pérdidas de energía son multifactoriales. Se deben principalmente a la malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles, a la excesiva creatorrea y a la pérdida de sales biliares. Además, los pacientes que se han sometido a una resección intestinal por íleo meconial neonatal tienen una capacidad de absorción reducida. Sin embargo, la frecuencia de los trastornos nutricionales, a pesar del control satisfactorio de los trastornos digestivos, ha provocado el problema del gasto energético en la mucoviscidosis. Los estudios por calorimetría indirecta en pacientes sin episodios de infección pulmonar han demostrado que el gasto energético en reposo es del 120% de los valores esperados para el sexo y la edad. Al igual que en la broncopatía crónica del adulto, la progresión de la enfermedad pulmonar aumenta el gasto calórico debido al incremento del trabajo respiratorio y a la importante proteólisis inducida por el síndrome inflamatorio que acompaña a la infección broncopulmonar crónica. La diabetes también puede aumentar las pérdidas calóricas por glucosuria. La capacidad del paciente para compensar estas pérdidas de energía depende de su apetito. En la fase inicial de la enfermedad, las pérdidas se compensan en gran medida con una dieta normal o incluso con un aumento de ésta. En las formas más graves, la ingesta espontánea suele ser inferior al 80% de la ingesta recomendada para la edad. Además de la anorexia, que es común en situaciones de infección pulmonar, hay vómitos repetidos debido a la tos, esofagitis por reflujo gastroesofágico, disnea y factores psicológicos de ansiedad y depresión.

Es importante evaluar el estado nutricional en cada consulta para poder actuar con rapidez ante una desnutrición incipiente. Las recomendaciones europeas se basan en el percentil del índice de peso/estatura hasta los 2 años, seguido del índice de masa corporal (IMC) expresado como un percentil en los niños y como un valor absoluto en los adultos. En los niños, se debe utilizar la altura expresada como un percentil o desviación estándar de la altura y comparada con la altura genética. Los objetivos deben ser el percentil 50 de una población de control de la misma edad para los niños, y para los adultos un IMC de 22 kg/m² para las mujeres y 23 kg/m² para los varones. En los lactantes detectados, los objetivos nutricionales son la recuperación del rango de nacimiento a 6 meses y la altura al nivel de la altura genética a 2 años.

En el caso de los niños, el diagnóstico de deterioro nutricional se basa en un índice de peso/altura inferior al 85% del peso ideal/altura, en una pérdida de peso que dura más de 2 meses, en el estancamiento del peso durante más de 3 meses en niños menores de 5 años o durante más de 6 meses después de la edad de 5 años.

La ingesta calórica debe cuantificarse regularmente por el dietista, y la esteatorrea debe ser reevaluada cuando se reduce el peso. Las vitaminas liposolubles A y E, la tasa de protrombina como elemento de control de la hipovitaminosis K, el metabolismo fosfocálcico y la 25-hidroxi(OH)-vitamina D deben medirse regularmente.

Manifestaciones hepáticas y biliares

Manifestaciones hepáticas

La incidencia de la afectación hepática en la mucoviscidosis se evalúa de forma variada en función de la expresión histológica y clínica. Mientras que la frecuencia de las anomalías histológicas es del 20-70% dependiendo de la serie, la cirrosis clínica sólo está presente en el 2-8% de los pacientes de todas las edades y aumenta con la edad (menos del 1% antes de los 5 años, 5-8% a los 15-20 años y 3-5% después de los 20 años de edad). Se observa un compromiso hepático moderado (hepatomegalia de consistencia normal, anomalías biológicas o ecográficas) en el 20-25% de los pacientes, en particular en los de mayor edad. Menos del 10% de la mortalidad en estos pacientes está directamente relacionada con la lesión hepática.

La lesión hepática que se observa con más frecuencia es la esteatosis (30-50% de los pacientes). Puede progresar a una cirrosis biliar focal, la cual es patognomónica de la mucoviscidosis. La cirrosis biliar multilobular es la forma clínica avanzada y afecta al 2-5% de los pacientes. Varios factores están involucrados en la génesis de estas lesiones. La localización de la proteína CFTR en las células epiteliales de los conductos biliares sugiere, por analogía con los conductos pancreáticos, que la bilis de origen ductal se diluye y alcaliniza por la acción de la CFTR. La obstrucción de los canalículos y los conductos biliares por bilis viscosa y deshidratada resultaría así de la falta de expresión de la proteína CFTR a nivel de las células ductales. Sin embargo, el hecho de que sólo una minoría de los pacientes desarrolle cirrosis conduce a considerar otras anomalías. La excesiva pérdida fecal de ácidos biliares hidrófilos, en particular de taurina, inducida por la insuficiencia pancreática externa, podría conducir a la síntesis de bilis citotóxica debido al predominio de los ácidos biliares glucoconjugados hidrófobos, que son más hepatotóxicos que los derivados tauroconjugados hidrófilos. No existe ninguna correlación entre el genotipo y el fenotipo. Además, los antecedentes de íleo meconial o de síndrome de obstrucción intestinal se asocian de manera significativa con el riesgo de cirrosis posterior. Se han implicado genes modificadores.

Manifestaciones biliares

La ictericia colestásica puede ser reveladora de la enfermedad en el período neonatal. Se asocia en más del 50% de los casos con un íleo meconial. La evolución es más a menudo favorable y la ictericia regresa antes de los 6 meses de edad porque la colestasis se debe al sufrimiento de los hepatocitos inmaduros en un contexto de oclusión digestiva. El daño hepático más frecuente en los niños mayores (10-15% de los casos) se manifiesta por alteraciones biológicas aisladas y moderadas, en particular un aumento de las γ -glutamilttransferasas o de las transaminasas. No existe una correlación entre la magnitud de las perturbaciones en el hepatograma y la gravedad de la lesión hepática. La hepatomegalia puede estar asociada. La mayoría de las veces corresponde a esteatosis hepática (hígado de consistencia normal pero hiperecogénico en relación con el parénquima renal). A veces, es el comienzo de una fibrosis o, a lo sumo, una cirrosis biliar multilobular (hígado duro de contorno irregular, hipertensión portal en la ecografía). La biopsia de hígado puede pasar por alto el diagnóstico debido a las fluctuaciones de la muestra. La cirrosis puede complicarse por hipertensión portal con várices esofágicas y riesgo de hemorragia digestiva. Sólo evoluciona de forma tardía hasta la insuficiencia hepatocelular. En cambio, una hemorragia digestiva, una infección grave o una derivación portosistémica quirúrgica pueden deteriorar bruscamente las funciones hepáticas. También se han descrito complicaciones vesiculares muy frecuentes: microvesículas en al menos el 25% de los pacientes, habitualmente sin ningún signo clínico, litiasis radiotransparentes, presentes en alrededor del 50% de los adultos, casi siempre asintomáticas en los niños.

Diabetes

Debido a la mayor duración de la vida, la prevalencia de la intolerancia a la glucosa y la diabetes está aumentando en los pacientes con mucoviscidosis. En efecto, la alteración de la secreción de insulina y la tolerabilidad a la glucosa empeora con la edad, pero parece estar presente de forma más precisa en el estado subclínico. La diabetes es excepcional antes de los 10 años. Se encuentra en aproximadamente el 15% de los pacientes a la edad de 20 años y el 50% a los 30 años. Un tercio de los pacientes mayores de 20 años de edad tienen una tolerabilidad normal a la glucosa. En la mucoviscidosis, el número de islotes de Langerhans se reduce, pero la fibrosis también conduce a una profunda desorganización de la estructura de los islotes, que es responsable de los trastornos funcionales que agravan las perturbaciones en la secreción de insulina. Los modelos animales, en particular el hurón, que desarrolla diabetes muy temprano en la vida, demuestran la relación directa de la diabetes con la menor expresión de CFTR en las células pancreáticas β .

La tolerabilidad a la glucosa se deteriora de forma progresiva en un período de varios años. La evolución puede precipitarse por la corticoterapia y la nutrición enteral o parenteral. En la etapa de la diabetes, la evolución de los trastornos de la secreción de insulina sigue siendo muy lenta y el tratamiento plantea pocos problemas durante varios años. Sin embargo, la diabetes puede volverse más difícil de controlar y se han publicado casos de nefropatías y retinopatías diabéticas.

La diabetes se asocia con una agravación de la mucoviscidosis en los 2-4 años anteriores al diagnóstico. Por lo tanto, parece justificado en la actualidad buscar de forma sistemática la intolerancia a la glucosa antes de la aparición de los signos clínicos. La hemoglobina glucosilada debe medirse una vez al año, pero valores normales no descartan el diagnóstico. La prueba de detección de referencia es la hiperglucemia provocada por vía oral (HGPO). Una glucemia de 2 g/l a los 120 minutos corresponde a diabetes. De acuerdo con el estado actual de los conocimientos, se propone efectuar una prueba de HGPO cada 2 años a partir de los 10 años de edad. El descubrimiento de la intolerancia a la glucosa no justifica una vigilancia más frecuente, ya que las anomalías suelen progresar a lo largo de varios años. También puede estar indicado un Holter de glucemia.

Crecimiento y pubertad

A pesar de las mejoras en el tratamiento de la nutrición y la enfermedad pulmonar, todavía se observa una alteración estatural, lo que sugiere un efecto intrínseco de la enfermedad en sí. En la mucoviscidosis, este déficit estatural se observa principalmente en la segunda década, período crítico del crecimiento adolescente por la aceleración de la velocidad de crecimiento puberal. Sin embargo, esta velocidad máxima suele estar recortada en estos niños. A esto se le añade a menudo un retraso puberal, definido por la ausencia de desarrollo de los brotes mamarios a partir de los 12 años en las niñas o un aumento del volumen testicular en los niños después de los 13 años. Así, la alteración del pico de crecimiento y el retraso puberal explican en parte el déficit estatural observado en la adolescencia.

En la práctica, la edad ósea debe evaluarse a los 8 años de edad y, a partir de entonces, se verifica cada año en caso de retraso. El desarrollo puberal debe evaluarse al menos dos veces al año en el período prepuberal y durante la pubertad.

Mineralización ósea

Dado que la masa ósea se adquiere principalmente durante el pico de crecimiento puberal, la alteración de este pico explica en parte la osteopenia observada en el 33-47% de los niños con mucoviscidosis. Una auténtica osteoporosis existe incluso en un 20-28% de ellos. Este déficit podría observarse incluso en niños prepúberes; se ha observado una pérdida de densidad mineral ósea (DMO) de aproximadamente una desviación estándar cada 6-8 años a partir de los 5 años de edad, aunque no parece ser constante. También están implicados otros factores además del retraso puberal, como la gravedad de la enfermedad y la inflamación, la corticoterapia, el estado nutricional, la deficiencia de ácidos grasos, la alteración del metabolismo fosfocálcico y la deficiencia de vitaminas (en particular vitamina D). Sin embargo, esta deficiencia mineral ósea también se ha observado en niños con una forma moderada de la enfermedad en buen estado nutricional, lo que sugiere la existencia de una enfermedad ósea subyacente potencialmente relacionada de forma directa con el defecto del canal de cloruro.

Aunque esta desmineralización parece causar pocas fracturas, se debe vigilar a estos niños. La DMO se evalúa mediante una absorciometría dual de rayos X (DXA) en todo el cuerpo (excluido el cráneo) y la columna lumbar, teniendo en cuenta (en personas menores de 20 años) el estadio puberal, la edad estatural y/o la edad ósea, para no concluir que la DMO está disminuida artificialmente. Se expresa como una puntuación Z en relación con la media de la población de referencia para las personas menores de 20 años y para las mujeres premenopáusicas y varones menores de 50 años. La expresión de la DXA en la puntuación T sólo es posible

en personas de más de 20 años de edad. La densitometría ósea se recomienda a partir de los 8 años cada 2-5 años si la puntuación Z es mayor de -1, cada 2 años si está entre -1 y -2, y cada año si es menor de -2 y/o en caso de fractura de bajo grado, factor de riesgo de fragilidad ósea o antes de iniciar un tratamiento específico de la desmineralización ósea.

Una vez al año se deben medir las concentraciones de calcio y fósforo, incluyendo la determinación de 25-OH-vitamina D, parathormona (PTH), calcio sérico, fósforo y calciuria. La concentración de 25-OH-vitamina D debe estar siempre por encima de 20 ng/ml y, de manera óptima, por encima de 30 ng/ml, en particular durante los períodos de acumulación ósea (antes de los 5 años, durante la pubertad, en adultos jóvenes) y en pacientes trasplantados.

Los aplastamientos vertebrales deben buscarse mediante una radiografía lateral de la columna vertebral en caso de DMO inferior a -2 con dolor dorsal y/o disminución de estatura.

Las artralgias, incluso las artritis, reflejan una osteopatía hipertrófica pulmonar incipiente o fenómenos inmunoalérgicos en este contexto de infección crónica.

Otras manifestaciones

Manifestaciones ORL

La sinusitis maxilar es constante. Las bacterias son las mismas que en el área bronquial. La poliposis nasal recidivante, a veces muy incapacitante, se encuentra en aproximadamente el 20% de los niños mayores de 5 años. La magnitud de esta poliposis debe determinarse mediante una rinoscopia y una TC.

Manifestaciones genitales

Los problemas de esterilidad en los varones (por atresia de los conductos deferentes) y la reducción de la fertilidad en las niñas son la regla. Los adelantos en las técnicas de reproducción asistida (inyección intracitoplásmica de espermatozoides en el óvulo) permiten que los pacientes varones, todos ellos con agenesia de los conductos deferentes, tengan hijos. Por supuesto, esto se asocia de forma sistemática con la búsqueda de mutaciones *CFTR* en la pareja.

Otras manifestaciones

- Miocardiopatías no obstructivas, que pueden revelar la enfermedad, parecen ser de origen metabólico y pueden ser responsables de muerte súbita en la primera infancia. Más tarde, son el resultado de la hipoxia crónica.
- Aumento del riesgo de alergia a los betalactámicos.
- Aumento del riesgo de cánceres del tubo digestivo. El aumento de la esperanza de vida de los pacientes ha llevado a un mayor riesgo de cánceres digestivos como el adenocarcinoma de colon, de páncreas y el colangiocarcinoma de los conductos biliares.
- Deshidratación aguda o insolación. Complicando un síndrome de pérdida de sal de origen sudoral, la forma edematosa con hipoproteinemia y anemia es propia del lactante.

■ Tratamiento ^[14, 15, 22-24]

Principios

Las recomendaciones se basan actualmente en el consenso de expertos ^[14, 15]. El tratamiento es coordinado por el Centro de Fibrosis Quística (CFQ), que permite la colaboración entre gastroenterólogos, neumólogos, otorrinolaringólogos (ORL), microbiólogos, kinesiterapeutas, psicólogos y dietistas. El seguimiento ambulatorio se basa en una estrecha cooperación con los médicos de cabecera. Los pacientes son seguidos en el CFQ mensualmente hasta 6 meses, luego cada 3 meses o más en situaciones de riesgo (al anuncio del diagnóstico, en casos de agravación).

En cada visita, un ECBE, una evaluación nutricional por parte de un dietista y una espirometría deben practicarse tan pronto como sea posible. Se debe efectuar una revisión anual que debe

incluir como mínimo: imagen torácica, pruebas de función respiratoria, ecografía hepática, examen ORL, saturación de oxígeno, ECBE, hemograma completo, ionograma en sangre, hepatograma completo, serología para aspergilosis, IgE total y específica para la infección por *Aspergillus* y una evaluación nutricional completa: estudio dietético, determinación de las vitaminas A, E y 25-OH-vitamina D, determinación de la hemoglobina glucosilada, tasa de protrombina, estudio de esteatorrea en caso de pérdida de peso, estudio de la edad ósea y, a partir de la adolescencia, si es posible, una absorciometría dual para el estudio de los compartimentos corporales. La HGPO se preconiza cada 2 años a partir de los 10 años de edad. Se recomienda una espirometría con una curva de flujo/volumen y una medición no invasiva de la saturación de oxígeno (SaO₂) al menos cada 6 meses en estado estable.

La educación terapéutica es fundamental para acompañar al niño y a los padres en todas las etapas de la enfermedad, con el objetivo de hacer al paciente más responsable de su propio tratamiento y facilitar su cumplimiento.

Vacunas

Los pacientes con mucoviscidosis deben vacunarse de acuerdo con el calendario actualizado y validado. No hay contraindicaciones específicas de la vacuna en niños con mucoviscidosis.

La inmunogenicidad y la tolerabilidad de las vacunas en los pacientes con mucoviscidosis ha sido poco estudiada. Algunas anomalías del sistema inmunitario, en particular en el número y la función de los linfocitos T CD4 (colaborador) y las subclases de inmunoglobulina, pueden ser responsables de la reducción de la eficacia de la vacuna, pero no son una contraindicación para la vacunación. La diabetes, la insuficiencia hepática o la desnutrición, comunes en estos pacientes, también pueden ser responsables de la disminución de la inmunogenicidad de la vacuna.

Se recomiendan todas las vacunas usuales, en particular las vacunas contra las enfermedades respiratorias, BCG (bacilo de Calmette-Guérin) y triple vírica (sarampión, parotiditis, rubéola). La vacuna contra la hepatitis B y la vacuna contra la gripe son sistemáticas. Las vacunas antineumocócica y contra la varicela están indicadas para los pacientes que figuran en la lista de trasplantes; de lo contrario, se recomiendan. El neumococo se encuentra raramente en las secreciones bronquiales de los pacientes.

En 2017, hay dos vacunas neumocócicas disponibles: una vacuna polisacáridica no conjugada, que contiene 23 serotipos de neumococo, y una vacuna conjugada de 13 valencias. La vacuna no conjugada no es inmunógena antes de los 2 años de edad, no induce una respuesta de memoria y no tiene efecto sobre la portación. La vacuna conjugada tiene la ventaja de inducir una respuesta de memoria inmunitaria y es eficaz en la portación de cepas y en la aparición de neumonía. Estas vacunas no han sido evaluadas en la mucoviscidosis.

La vacuna contra la gripe se puede administrar a los lactantes a partir de los 6 meses de edad. Antes de esta edad, la prevención sólo se hace vacunando al círculo familiar. Para la primera vacunación de un lactante, se necesitan dos inyecciones de media dosis (0,25 ml) de la vacuna con 1 mes de diferencia para obtener una respuesta inmunitaria suficiente. En el refuerzo anual, una sola inyección parece ser suficiente. La vacunación del círculo familiar debe completar esta prevención.

Se recomienda la vacunación contra la hepatitis B, mientras que la vacunación contra la hepatitis A se justifica a partir de 1 año de edad en los lactantes con mucoviscidosis que corren el riesgo de padecer una hepatopatía crónica.

La vacunación contra la varicela se puede ofrecer desde el primer año de vida. Esta indicación ha sido ampliamente debatida por los expertos. Se basa principalmente en la experiencia de casos clínicos de enfermedad pulmonar con secuelas graves reportados por varios equipos.

El palivizumab (utilizado para la profilaxis del riesgo de VSR) se basa en la extrapolación de los resultados de otras poblaciones de riesgo, lo que demuestra la eficacia del palivizumab en cuanto a la hospitalización y la prevalencia de las infecciones por el VSR. Sin embargo, no hay datos objetivos favorables con respecto al uso de palivizumab en niños con mucoviscidosis. En efecto, los

estudios son insuficientes debido a la muy baja morbilidad a corto plazo y a la falta de estudios de casos y controles. Sin embargo, un estudio de observación de más de 2.000 lactantes incluidos en la base de datos de Medicaid reportó una disminución del 43% en las hospitalizaciones específicamente relacionadas con el VSR en niños tratados con palivizumab y una reducción del 15% en las infecciones respiratorias agudas hospitalizadas, aunque estas diferencias no fueron significativas. Se puede considerar su uso en niños menores de 6 meses de edad al inicio del período epidémico y dependiendo del contexto (comorbilidades, atención comunitaria, hermanos mayores, etc.).

Tratamiento de la insuficiencia respiratoria

Kinesiterapia respiratoria

Se debe poner en marcha incluso en casos paucisintomáticos. Elimina la congestión de las vías respiratorias. La técnica de referencia es la aceleración del flujo espiratorio. También se recomiendan otras técnicas, como el drenaje autógeno o un sistema de presión espiratoria positiva oscilante. Su frecuencia varía según el nivel de gravedad de la enfermedad respiratoria.

El drenaje bronquial puede ser facilitado por la dornasa alfa (DNasa humana recombinante [rhDNasa]), una enzima capaz de disminuir la viscosidad de las secreciones bronquiales con efecto dependiente de la dosis, dividiendo el ADN bacteriano sólo cuando es extracelular (en el moco) y descomponiéndolo en di, tri y tetranucleótidos. Por lo tanto, la dornasa alfa mejora el aclaramiento mucociliar y la evacuación del moco a través de la tos. Su eficacia en la incidencia de accesos de sobreinfección broncopulmonar y en el estado nutricional se ha demostrado en pacientes con una CVF superior al 40%. En la práctica, la dosis es de 2,5 mg/día por la mañana seguida de una sesión de drenaje respiratorio en un plazo mínimo de 1 hora. Los principales efectos secundarios son ronquera y a veces hemoptisis. Se puede proponer una prueba terapéutica durante los primeros 3 meses de tratamiento. En efecto, existe una correlación entre los valores funcionales a los 3 y 9 meses de tratamiento: más de dos tercios de los pacientes con una mejoría de más del 10% en el VEMS a los 3 meses mantienen este beneficio a los 9 meses, mientras que el 85% de los pacientes con agravación a los 3 meses no mejorarán.

Los agentes osmóticos también mejoran el aclaramiento mucociliar al promover la hidratación del moco (solución salina hipertónica [SSH] al 3 o 7%). La SSH muestra una actividad de respuesta a la dosis del 3-12% pero requiere una prueba de dosis previa debido a una posible broncoconstricción. La administración tres veces al día se asocia con una mejora a corto plazo de la función pulmonar. Sin embargo, a largo plazo (3 meses), un estudio pediátrico que comparó la SSH al 7% con la dornasa alfa a diario o cada 2 a días alternos con cruzamiento no mostró ninguna eficacia de la SSH. A pesar de la escasez de estudios pediátricos, la revisión Cochrane recomienda su uso en niños en edad escolar debido al beneficio a largo plazo observado en adultos en cuanto a las sobreinfecciones respiratorias. Su principal indicación en pediatría, basada en el efecto osmótico inmediato, sigue siendo la ayuda a la kinesiterapia (minutos antes de la sesión) y la inducción de la expectoración.

Tratamientos sintomáticos

Broncodilatadores

La mejora de la hiperreactividad bronquial promueve el aclaramiento mucociliar, especialmente porque los agentes β 2-adrenérgicos aumentan la secreción iónica y de agua en el lumen bronquial. Los broncodilatadores se recomiendan cuando las pruebas de reversibilidad muestran una ganancia de por lo menos el 10% del VEMS respecto al valor basal. Los broncodilatadores están indicados antes de los tratamientos por inhalación para reducir el riesgo de broncoespasmo.

Tratamiento antiinflamatorio

La corticoterapia por vía inhalatoria se limita a la presencia de asma. Los efectos secundarios de los corticoides inhalados, en particular en el crecimiento y la mineralización de los huesos y su

riesgo de favorecer la sobreinfección por *P. aeruginosa* planteado en varios estudios, deberán documentarse en estudios posteriores.

No hay ninguna indicación para una corticoterapia por vía sistémica fuera del tratamiento de la aspergilosis broncopulmonar alérgica o durante un período corto en formas muy graves. En general, dicho tratamiento es muy cauteloso porque se debe preservar una respuesta inflamatoria para combatir las sobreinfecciones.

Los macrólidos, cuya eficacia se describió originalmente en el contexto de la panbronquiolitis, pueden asociarse con una mejora de la función respiratoria y una reducción de las exacerbaciones, incluso en pacientes no infectados por *P. aeruginosa*. Su eficacia es variable a escala individual y justifica su interrupción después de 6 meses en caso de ineficacia. El mecanismo de acción, aún no dilucidado por completo, probablemente resulte de la combinación de varios factores: su propia acción sobre los factores de virulencia de *P. aeruginosa*, la inhibición de la síntesis de la biopelícula bacteriana, la reducción de las secreciones mucosas de las células bronquiales y el efecto inmunomodulador.

Tratamiento antiinfeccioso

Generalidades

Además de la viscosidad de las secreciones bronquiales y el enquistamiento de las bacterias en la biopelícula, la acción de los antibióticos también está limitada por la presencia en el moco de sus propios factores de inhibición (en particular cationes divalentes, pH ácido para los aminoglucósidos), la ralentización de la multiplicación de los gérmenes en este medio poco oxigenado (inhibición de la acción de los antibióticos betalactámicos) y la elevada carga bacteriana responsable de un efecto inóculo (aumento de las concentraciones mínimas inhibitorias [CMI] ligado al incremento del inóculo). Este antagonismo sólo puede superarse mediante concentraciones de al menos 10 veces la CMI. Las dosis altas también se justifican por algunos cambios farmacocinéticos relacionados con la enfermedad, en particular el aumento del volumen de distribución y del aclaramiento total de muchos antibióticos. Esto lleva a cambios en los patrones de prescripción de muchos antibióticos.

La necesidad de obtener in situ concentraciones de antibióticos superiores a 10 veces la CMI ha conducido a nuevas modalidades terapéuticas [22]. Los aminoglucósidos con actividad dependiente de la concentración se administran en dosis única diaria (DUD). En el caso de estos antibióticos, alcanzar altas concentraciones intratisulares se correlaciona con el pico sérico y por lo tanto con la dosis unitaria. La DUD permite que las concentraciones en el sitio diana del pulmón alcancen al menos tres veces la CMI₅₀ de los gérmenes aislados durante al menos 6 horas.

Los betalactámicos con actividad dependiente del tiempo justifican que el tiempo de permanencia por encima de la CMI sea superior al 50% y que la relación entre la concentración residual y la CMI sea de al menos 4. La corta semivida de los betalactámicos en los pacientes con mucoviscidosis (del orden de 2 h) favorece un régimen de administración continua después de una dosis de carga. Esto contrasta con los esquemas de administración convencionales, en los que se han mostrado concentraciones séricas subinhibitorias durante varias horas entre las inyecciones y una disminución muy rápida de las concentraciones bronquiales después de la inyección. En la práctica, las dosis son en general más altas que en la población no expectante, pero los esquemas son una cuestión de especialistas en antibioterapia por vía intravenosa. Para las moléculas orales comunes (amoxicilina, sulfonamidas) las dosis utilizadas son idénticas a las de la población general en estudios válidos. En caso de duda, el tratamiento antiinfeccioso debe discutirse en la medida de lo posible con el centro de referencia.

La vía inhalatoria permite alcanzar de forma selectiva y rápida altas concentraciones en el sitio diana (10-80 veces más altas que las obtenidas por la vía venosa), mientras que la toxicidad sistémica es baja debido a la escasa reabsorción. Sin embargo, a diferencia de la vía intravenosa u oral, la dosis real administrada puede ser muy variable de un paciente a otro para la misma cantidad de medicamento. Las concentraciones bronquiales obtenidas son el resultado de la combinación de factores múltiples y a veces

contradictorios: características fisicoquímicas del producto, condiciones de generación del aerosol, capacidad de inhalación del niño. Además, el depósito pulmonar periférico es limitado y heterogéneo debido a la obstrucción de los bronquios pequeños. Para limitar estos obstáculos, los dispositivos de nebulización deben cumplir estrictos criterios de granulometría (diámetro de la partícula nebulizada entre 1-3 µm) para llegar al pulmón profundo. Los dispositivos de administración de nebulización de antibióticos, como el nebulizador con membrana vibrante, permiten una mejor deposición pulmonar en muy poco tiempo.

Tres antibióticos se usan comúnmente por inhalación: tobramicina (polvo seco), colimicina (forma inhalatoria y polvo seco) y aztreonam lisina. Se ha demostrado que las formulaciones de polvo seco no son inferiores a las formas nebulizadas, pero tienen más efectos secundarios. Se están desarrollando otros antibióticos para inhalar como levofloxacino, ciprofloxacino, vancomicina y amikacina (formulación liposómica).

Antibioticoterapia para *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*

En el caso del *H. influenzae*, de 15 días a 1 mes de monoterapia oral con amoxicilina-ácido clavulánico o una cefalosporina oral suele ser suficiente para disminuir el inóculo o incluso erradicar el germen.

En el caso de *S. aureus*, la profilaxis antibiótica primaria no se justifica en la actualidad en los recién nacidos sometidos a detección porque no aporta ningún beneficio clínico y favorecería una colonización más precoz por *P. aeruginosa*, así como la aparición de cepas mucoides. Las cepas de *S. aureus* suelen permanecer sensibles a muchos antibióticos: ciertas cefalosporinas, amoxicilina ± ácido clavulánico, cotrimoxazol, ácido fusídico, sinergistinas. La oxacilina debe evitarse debido a la escasa biodisponibilidad oral. El ácido fusídico y la fosfomicina nunca deben utilizarse solos para evitar la aparición de gérmenes resistentes. Se puede prescribir un tratamiento antiestafilocócico secuencial para el uso a largo plazo en el caso de formas graves o recidivantes tan pronto como se interrumpa el tratamiento. En el caso de una cepa resistente a la metilicina, la estrategia tiene como objetivo la erradicación y se basa en la terapia dual oral, más comúnmente ácido fusídico-rifampicina, pero puede incluir otros antibióticos como vancomicina inyectable, a veces utilizada por inhalación, vibramicina, teicoplanina, cotrimoxazol y linezolid. Este régimen se combina con mupirocina nasal y una ducha de clorhexidina.

Antibioticoterapia contra *Pseudomonas aeruginosa*

Los antibióticos activos sobre *P. aeruginosa* pertenecen principalmente a la clase de los antibióticos betalactámicos (carboxipenicilinas, ureidopenicilinas, monobactámicos, carbapenémicos, cefalosporinas de tercera y cuarta generación), aminoglucósidos y fluoroquinolonas.

Se recomienda un tratamiento antibiótico precoz y agresivo desde el primer aislamiento de *P. aeruginosa*, incluso si el niño es asintomático. Durante este período de colonización intermitente, las cepas son no mucoides y sensibles a los antibióticos. Una antibioticoterapia bien conducida puede entonces erradicar el germen y retrasar la transición a la infección crónica. Se basa en la nebulización de antibióticos (tobramicina, colimicina), a veces en combinación con ciprofloxacino. Sin embargo, en ausencia de estudios bien realizados con colimicina, la mayoría de los equipos prefieren utilizar la tobramicina inhalada durante 1 mes, lo cual ha demostrado ser eficaz en el marco de estudios aleatorizados. La indicación de la combinación con ciprofloxacino y la duración del tratamiento tanto para la quinolona (15 días-1 mes) como para los antibióticos inhalados (1-3 meses, de forma continua o secuencial) son inciertas debido a la falta de estudios bien realizados. En caso de fracaso, se puede proponer un tratamiento intravenoso. Un estudio actualmente en curso en el Reino Unido tiene como objetivo comparar la combinación de colimicina y ciprofloxacino con la antibioticoterapia intravenosa.

La presencia de *P. aeruginosa* durante 6 meses en tres ECBE sucesivos (con un intervalo de al menos 1 mes) y/o la presencia de al menos dos arcos de precipitinas antiopiciánicas definen la colonización crónica. El tratamiento con antibióticos tiene como objetivo simplemente el retorno al estado basal durante las

exacerbaciones respiratorias, con el fin de frenar el proceso de destrucción y permitir al paciente volver a una vida normal. En ningún caso se trata esta vez de erradicar los gérmenes, pues ya no hay esperanza de reducir el inóculo. De hecho, la mejora clínica puede incluso ocurrir a pesar de la ausencia de reducción del inóculo. Esto sugiere que los accesos pueden ser controlados sin ayuda de antibióticos, pero que los antibióticos, al atacar el componente infeccioso, aumentan la eficacia de otras medidas terapéuticas. También sugiere que *P. aeruginosa* podría no ser el único patógeno involucrado en los accesos. A largo plazo, a menudo se requiere un equipo de perfusión de tipo cámara implantable. La hospitalización en el domicilio puede sustituir a la hospitalización tradicional para no aislar al paciente de su entorno familiar, escolar o profesional.

La baja actividad bactericida de los antibióticos betalactámicos sobre *P. aeruginosa* explica por qué la terapia dual betalactámico-aminoglucósido sigue siendo el tratamiento de referencia para los accesos de sobreinfección bronquial. La adición de un aminoglucósido potencia la eficacia terapéutica, reduce el riesgo de aparición de mutantes resistentes y permite obtener un efecto postantibiótico. Sin embargo, en todos los casos, el betalactámico sigue siendo la piedra angular de la combinación. Se ha demostrado que la eficacia del tratamiento antibiótico de un acceso, juzgada con criterios bacteriológicos objetivos, depende de la actividad *in vitro* del betalactámico utilizado.

La naturaleza crónica de la enfermedad requiere una estrategia a largo plazo para evitar la aparición temprana de cepas multirresistentes a los antibióticos. La elección de los antibióticos betalactámicos sigue una escala creciente de desarrollo de resistencia a lo largo del tiempo. Los penems deben reservarse para las cepas multirresistentes porque la resistencia a estos antibióticos, debido a una mutación de las porinas de la membrana externa de la bacteria, no es cruzada con los otros betalactámicos. El meropenem es de particular interés, ya que también parece ser activo en las cepas resistentes al imipenem. La colimicina se usa poco por vía parenteral debido a su neuro y nefrotoxicidad. Entre los aminoglucósidos, la tobramicina y la amikacina tienen la mejor actividad antipociánica.

La eficacia del tratamiento se juzga por la clínica. Puede que no haya una concordancia clínica y bacteriológica. Además, en caso de gérmenes multirresistentes, el tratamiento antibiótico puede seguir siendo eficaz, probablemente debido a un efecto sobre otros gérmenes de la microbiota.

La duración del tratamiento intravenoso sigue siendo empírica, en general 14 días, con una posible reducción de la duración del aminoglucósido. En pacientes más graves, se puede efectuar un tratamiento más prolongado. Si se prescriben aminoglucósidos, las concentraciones en sangre (residual justo antes de la segunda inyección y máximo 30 minutos después de la primera) deben controlarse al principio del tratamiento. La escuela danesa ha demostrado el interés de una antibiotico-terapia secuencial sistemática y prolongada: terapia dual de betalactámicos-aminoglucósidos en ciclos trimestrales de 2 semanas; fluoroquinolona y/o antibiotico-terapia por inhalación entre los ciclos. Esta práctica ha reducido las tasas de mortalidad anual de 10-20% al 1-2%. Sin embargo, estos resultados son cuestionables debido a la comparación con un grupo de control histórico y a la falta de aleatoriedad y modificación de algunos parámetros terapéuticos durante el seguimiento. En cambio, la escuela norteamericana aboga por un tratamiento de acuerdo con los accesos infecciosos. Esta actitud tiene el mérito de adaptarse al estado del paciente y favorecer su comodidad. Sin embargo, actualmente es imposible separar estas dos estrategias terapéuticas. Este debate sólo podrá resolverse después de que se haya establecido un ensayo comparativo bien efectuado.

Entre los ciclos intravenosos, la antibiotico-terapia diaria por inhalación reduce las exacerbaciones y retrasa el deterioro respiratorio. Esto ha sido bien demostrado para la tobramicina, donde la regla de administración cada 2 meses demuestra un beneficio sobre la función respiratoria, la calidad de vida, la reducción de las exacerbaciones y el inóculo durante el mes de la tobramicina.

Los macrólidos son un caso especial. Se han descrito mejorías significativas en una pequeña serie de pacientes gravemente afectados con infección crónica por *P. aeruginosa* después de

la administración prolongada de dosis subinhibitorias de azitromicina. El mecanismo de acción, todavía poco dilucidado, probablemente resulte de la combinación de varios factores: acumulación intracelular dependiente del tiempo, acción específica sobre los factores de virulencia de *P. aeruginosa*, inhibición de la síntesis de la biopelícula bacteriana, reducción de las secreciones mucosas de las células bronquiales y efecto inmunomodulador.

Antibioticoterapia contra los demás gérmenes

Burkholderia cepacia, Stenotrophomonas maltophilia y Achromobacter xylosoxidans. Todos estos gérmenes son naturalmente resistentes a los antibióticos. *B. cepacia* sigue siendo sensible a tazocilina, ceftazidima, meropenem, ciprofloxacino, minociclina, cotrimoxazol y cloranfenicol. Para *S. maltophilia*, cotrimoxazol, piperacilina/tazobactam, colimicina y quinolonas (como el levofloxacino) son los antibióticos activos más frecuentes. *A. xylosoxidans* en general permanece sensible a minociclina, imipenem, meropenem, piperacilina y piperacilina/tazobactam. Altas concentraciones de colistina (100 y 200 µg/ml) también inhiben el 92% de las cepas. Las combinaciones de cloranfenicol/minociclina y ciprofloxacino-imipenem o meropenem inhiben el 40% y el 32% de las cepas, respectivamente.

Micobacterias atípicas. El tratamiento de erradicación está indicado cuando se ha demostrado que la micobacteria causa un deterioro respiratorio. Se basa en el antibiograma y debe continuar durante al menos 1 año después de la negativización del ECBE. En el caso de *M. abscessus*, las recomendaciones internacionales preconizan una fase inicial con un macrólido oral (preferiblemente azitromicina) y una antibiotico-terapia parenteral durante 3-12 semanas con amikacina intravenosa en combinación con uno de los siguientes antibióticos: imipenem, cefoxitina o tigeciclina. El tratamiento de mantenimiento combina un macrólido oral (preferiblemente azitromicina), amikacina por inhalación y dos o tres de los siguientes antibióticos orales: minociclina, clofazimina, moxifloxacino o linezolid, dependiendo del antibiograma. En el caso de *M. avium*, el tratamiento se basa en la combinación de macrólido (preferiblemente azitromicina), etambutol y rifadina.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica. El tratamiento se basa en los corticoides que disminuyen la respuesta inflamatoria. Por lo general, se recomiendan 0,5-1 mg/kg diarios durante 2 semanas a 1 mes, luego cada 2 días antes de disminuir durante uno a varios meses, dependiendo de las concentraciones de IgE. El tratamiento antimicótico reduce la carga fúngica y proporciona un ahorro cortisónico. El tratamiento debe vigilarse con mediciones de las moléculas antimicóticas debido a su baja absorción. La biodisponibilidad oral del voriconazol es mejor que la del itraconazol (que debe administrarse en forma líquida porque se absorbe mejor), pero no debe administrarse durante más de 6 meses debido al riesgo de cáncer de piel. En caso de recaída o de corticodependencia, se pueden usar bolos de corticoides o anticuerpos monoclonales como el omalizumab.

Problemas inducidos por la antibiotico-terapia a largo plazo

Resistencia. El uso a largo plazo de los betalactámicos promueve la resistencia cruzada con la gran mayoría de las moléculas de esta familia. La administración de aerosoles a largo plazo no parece inducir resistencia, pero podría promover la colonización crónica de *A. fumigatus* durante el tratamiento crónico con antibióticos en aerosol. Sobre todo, algunos gérmenes pueden transmitirse a los pacientes durante la nebulización en caso de un mantenimiento deficiente (limpieza/desinfección) de los nebulizadores.

Nefrotoxicidad y ototoxicidad. Están relacionadas con los aminoglucósidos y se reportan poco en los pacientes con mucoviscidosis a pesar de su uso frecuente. Sin embargo, los análisis finos pueden mostrar, al final de un ciclo de tratamiento, anomalías de las funciones tubulares (elevación de la beta-N-acetilglucosaminasa) y una perturbación de la audición de alta frecuencia. Estas anomalías se correlacionan con la dosis acumulada y la asociación con otros medicamentos oto o nefrotóxicos. Es sabido que la administración en DUD limita el riesgo de toxicidad. Sin embargo, los escasos antecedentes en el tiempo de los estudios de pacientes con mucoviscidosis exigen cautela y una cuidadosa vigilancia de las concentraciones séricas de

aminoglucósidos. Esto debe combinarse con la vigilancia de la función renal (aclaramiento de la creatinina, osmolaridad urinaria en suspensión de la vía oral, beta-N-acetilglucosaminasa en orina) al principio y al final del ciclo de tratamiento. La alteración de la audición de alta frecuencia debe buscarse mediante una exploración sistemática anual. La hipersensibilidad a los aminoglucósidos debe detectarse durante el primer ciclo de tratamiento mediante una audiometría de alta frecuencia al principio y al final del ciclo.

Tratamiento de la insuficiencia respiratoria crónica

Oxigenoterapia a largo plazo

Se puede proponer cuando hay hipoxemia permanente al despertar ($\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg o $\text{SpO}_2 \leq 90\%$). La desaturación nocturna ($\text{SpO}_2 < 90\%$ más del 10% del tiempo), si se acompaña de un deterioro del estado nutricional, de signos de hipertensión pulmonar crónica o de cefalea matutina, es también una indicación. Se debe proponer la oxigenoterapia de deambulación si hay una desaturación significativa en la prueba de esfuerzo. La duración recomendada de la oxigenoterapia probablemente sea de al menos 15 horas por día. La valoración del flujo debe hacerse al despertar, en los gases sanguíneos o en la SpO_2 , comprobando que no se acompañe de un aumento de la PaCO_2 (presión parcial de dióxido de carbono).

Ventilación no invasiva con máscara nasal

Todavía no tiene indicaciones perfectamente codificadas. La aparición de una hipoventilación alveolar grave, sobre todo si hay una hipercapnia superior a 55 mmHg (a veces desenmascarada sólo por la noche), indica una ventilación no invasiva mediante mascarilla nasal. Permite, en un corto período de tiempo, el tratamiento eficaz de los episodios de insuficiencia respiratoria aguda. Durante un período de tiempo más largo, la ventilación, en particular por la noche, mejora la calidad del sueño y la calidad de vida durante el día, facilita la kinesiterapia respiratoria y, a medio plazo, reduce el nivel de PaCO_2 al despertar. La indicación de inicio debe tener en cuenta las cifras de capnia y SpO_2 en reposo y durante el sueño, así como el VEMS y la CVF.

Tratamiento de la hemoptisis y el neumotórax

La hemoptisis, cuando es mínima, no necesita un tratamiento específico. Se deben tratar las exacerbaciones infecciosas casi siempre asociadas, verificar si hay trastornos de coagulación e interrumpir de forma provisional los aerosoles irritantes (dornasa alfa, colimicina, N-acetilcisteína). La hemoptisis muy abundante justifica a veces la embolización. El neumotórax complica la evolución en el 5-17% de los pacientes adultos. Debe respetarse si se tolera bien porque, en caso de drenaje, la reexpansión se prolonga a menudo debido a la pérdida de elasticidad pulmonar. Si no hay retorno del pulmón a la pared, a veces están indicadas la pleurodesis o la pleurectomía.

Trasplante de pulmón (TP)

El TP puede representar el tratamiento definitivo de la mucoviscidosis. La elección de cuándo incluir a un paciente con mucoviscidosis en la lista de espera de trasplantes plantea el problema de sopesar los riesgos de la enfermedad frente a los beneficios y riesgos del trasplante. El trasplante demasiado precoz supone un riesgo innecesario que pone en peligro la vida. Demasiado tarde, aumenta el riesgo de fracaso en pacientes cuyo estado general está demasiado deteriorado. Los criterios que se seleccionan habitualmente son: VEMS y CVF inferiores al 30% de los valores esperados, hipoxia inferior a 55 mmHg, dependencia de antibióticos; deterioro del estado nutricional y de la calidad de vida debido a exigencias terapéuticas. Sin embargo, el hecho de que los pacientes no trasplantados con un VEMS inferior al 30% puedan vivir más tiempo que los pacientes trasplantados (mediana de 7,33 años frente a 3,49 años) subraya que estas indicaciones son cuestionables. Parece que, más que los valores absolutos, la cinética de la degradación del VEMS y el estado nutricional son los factores más sensibles, en asociación con la edad de menos de 15 años. El trasplante requiere una preparación activa,

apoyo nutricional y psicológico, un programa de rehabilitación y cuidados médicos intensivos continuos.

La compatibilidad entre el donante y el receptor se juzga en función de los grupos sanguíneos, la coincidencia volumétrica entre el injerto y la caja torácica del receptor y el estado serológico respecto al citomegalovirus. La técnica más común es el trasplante bipulmonar secuencial.

La mediana de la supervivencia es de 5,3 años en los niños y de 5,6 años en los adultos. En los primeros años, la supervivencia a TP por mucoviscidosis es superior a la de otras indicaciones y es mejor en el grupo de edad de 6-10 años.

Algunas complicaciones son más específicas de la mucoviscidosis:

- sobreinfección broncopulmonar por *P. aeruginosa* constante, de la cual las cavidades sinusales y la tráquea nativa son reservorios;
- reducción e irregularidad de la biodisponibilidad de la ciclosporina debido a la coadministración de extractos pancreáticos, lo cual requiere dosis muy altas (hasta tres veces las dosis usuales en tres tomas) con una amplia variabilidad interindividual que a veces conduce a convulsiones o insuficiencia oligoanúrica;
- descompensación de la diabetes bajo corticoterapia y agravación de una lesión hepática subestimada.

Las infecciones broncopulmonares no parecen ser más frecuentes que en otras indicaciones. Las sobreinfecciones por *P. aeruginosa* pueden prevenirse mediante la aerosolterapia diaria con colimicina. Las infecciones más graves se producen con *B. cepacia* y pueden desencadenar una neumonía necrosante rápidamente letal.

Tratamiento nutricional

Principios generales

El tratamiento dietético debe adaptarse a cada paciente y a cada nueva situación. Las consultas regulares con un médico con buenos conocimientos de nutrición y un dietista son muy importantes [25].

La alimentación debe ser libre, adaptada a los gustos del niño, hipercalórica y normolipídica. Se estima que los requerimientos energéticos son del 120-150% de la ingesta recomendada para un niño sano. Las proteínas deben representar el 10-15% de estos requerimientos, las grasas el 35-45% (incrementando la ingesta de grasas vegetales ricas en ácidos grasos poliinsaturados) y los carbohidratos el 45-55%.

La alimentación de los recién nacidos y los niños pequeños se puede hacer a través de la lactancia materna. Sin embargo, el contenido de proteínas y sodio de la leche materna es insuficiente. Si no es posible la lactancia materna, o como suplemento, se utilizan hidrolizados de proteínas, que pueden enriquecerse con dextrina maltosa, harina sin gluten o incluso aceite de maíz o de girasol. En la etapa de la adolescencia, las necesidades nutricionales aumentan. Se deben agregar colaciones para alcanzar las 3.500-4.000 kcal necesarias para un crecimiento óptimo. Cualquier situación de infección e insuficiencia respiratoria requiere un aumento de la ingesta de alrededor del 150% de la ingesta recomendada.

Extractos pancreáticos

Los extractos pancreáticos se presentan en forma de microesferas o microgránulos con un recubrimiento gastrorresistente que se desintegra a valores de pH superiores a 5,5 o 6, que evitan la degradación gástrica, siempre y cuando no se mastiquen. En ausencia de estudios de respuesta a la dosis, la prescripción es bastante empírica.

La dosis recomendada en niños es del orden de 1.000-3.000 UI de lipasa/kg por comida y de 250-750 UI de lipasa/kg por refrigerio, sin exceder las 10.000 UI de lipasa/kg por día en niños y las 250.000 UI de lipasa por día en adultos. En dosis muy altas, existe un riesgo de colonopatía fibrosante, ligada a la acumulación de estos microgránulos que suministran in situ dosis muy altas de lipasa y tripsina. También se ha implicado a uno de los componentes del recubrimiento gastrorresistente, el ácido metacrílico. Sin embargo, estas estenosis cólicas sólo se han observado

en niños menores de 8 años y para dosis superiores a 6.000 UI de lipasa/kg por comida administradas durante al menos 8 meses. En caso de ineficacia de los extractos pancreáticos y después de haber descartado otra enfermedad digestiva (IPLV, enfermedad celíaca), se puede cambiar la marca del producto utilizado, ya que la liberación de enzimas representa un proceso complejo que depende en particular del tamaño de las partículas y de su característica de disolución. En caso de fracaso, se asocia un complemento terapéutico para reducir la hipersecreción gástrica: bicarbonato de sodio a una dosis de 15 g/m² por día con las comidas; inhibidores de la bomba de protones (IBP) de tipo omeprazol a una dosis de 40 g/m² por día en una dosis matutina, que permite una mejora significativa de la esteatorrea, sobre todo en pacientes con función pancreática residual.

La vigilancia se basa más en la tolerabilidad clínica y el buen crecimiento ponderoestatural que en el coeficiente de absorción de la grasa (que debe permanecer por encima del 85-90%).

Vitaminas liposolubles

Para todos los pacientes con insuficiencia pancreática exocrina, es necesaria la suplementación vitamínica con vitaminas liposolubles A, E, D y K, que deben administrarse con extractos pancreáticos.

Las dosis recomendadas por el Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie son:

- para la vitamina E (1 mg = 1,5 UI): 50 UI/día en niños menores de 1 año de edad; 200 UI/día a continuación;
- para la vitamina D: preferiblemente vitamina D3, 400 UI/día en niños menores de 1 año, luego 800 UI/día; también se puede utilizar la suplementación mensual con colecalciferol;
- para la vitamina A: utilizar preferentemente en forma de beta-caroteno (provitamina A): 1 mg/kg por día, máximo 50 mg/día, durante 12 semanas y luego la dosis de mantenimiento de 10 mg/día;
- para la vitamina K: 2 mg/día durante el primer año de vida, luego 10 mg/día.

Minerales, oligoelementos y ácidos grasos

La suplementación con sodio es esencial durante los períodos de calor y para los lactantes con alimentación láctea exclusiva. En situaciones de desnutrición, pueden producirse deficiencias de hierro, zinc y selenio. La suplementación debe entonces comenzar sobre la base de 10-20 mg/día de hierro y zinc, y 50-150 µg de selenio.

La suplementación con ácidos grasos esenciales puede tener un papel antiinflamatorio beneficioso.

Asistencia nutricional

Suplemento oral

La suplementación oral debe considerarse (y utilizarse ampliamente) en caso de desnutrición incipiente o de aumento de las necesidades si existen dudas sobre la capacidad del paciente para aumentar suficientemente la ingesta. Cuando la relación peso/estatura está en el 85-90% del peso ideal/estatura, es necesaria una evaluación para optimizar el tratamiento nutricional y la adaptación de los extractos pancreáticos. También es posible consumir suplementos calóricos, tomados entre las comidas, que no deben reemplazar la nutrición.

Nutrición enteral

Cuando hay una deficiencia nutricional, se debe iniciar la nutrición enteral. Permite la reanudación de la síntesis de proteínas y la reducción del catabolismo de nitrógeno. Esto se traduce en una recuperación de peso asociada a una mejora en la composición corporal, con, en particular, la facilitación de la kinesiterapia respiratoria. La ganancia estatural a menudo se retrasa y, en los adolescentes, se reanuda el desarrollo de la pubertad. En algunos casos, siempre que la situación respiratoria no esté demasiado avanzada, se observa un aumento significativo de los parámetros respiratorios, una disminución del número de sobreinfecciones bronquiales o, al menos, la estabilización de las funciones respiratorias. La nutrición enteral se efectúa principalmente por gastrostomía percutánea, ya sea endoscópica o radiológica. Los

trastornos de la motilidad gástrica y sobre todo el riesgo de causar o aumentar un RGE parecen ser mucho menores que con la sonda nasogástrica. La nutrición enteral se efectúa normalmente de forma continua durante la noche con una bomba durante 8-10 horas. Dependiendo del estado nutricional y de la recuperación de peso, las cantidades se ajustan regularmente, con ingestas que oscilan entre el 40-70% de las necesidades calóricas diarias. Se debe tener cuidado de no exceder un flujo de 1-1,5 ml/min. Las mezclas nutricionales son fórmulas poliméricas hipercalóricas (hidratos de carbono, proteínas y grasas divididas en triglicéridos de cadena media y larga) o semielementales (hidratos de carbono, hidrolizado de proteínas y grasas, principalmente triglicéridos de cadena media). Los compuestos semielementales tienen una alta osmolaridad que retrasa el vaciado gástrico y, por tanto, aumenta el riesgo de reflujo. Sin embargo, se absorben mejor debido a la presencia de pequeños péptidos. Ningún estudio ha demostrado la superioridad de ninguno de los solutos. En los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, una ingesta excesiva de hidratos de carbono puede favorecer la hipercapnia al aumentar el trabajo ventilatorio.

Nutrición parenteral

El uso de la nutrición parenteral es muy poco común. Está indicado en pacientes con síndrome de intestino delgado corto, pancreatitis o secuelas postoperatorias de cirugía digestiva. La nutrición parenteral es también una indicación excepcional en pacientes que son candidatos para el trasplante de pulmón y rechazan la nutrición enteral. El riesgo de infección, la mala tolerabilidad a la ingesta abundante de carbohidratos vinculada a la producción de CO₂ y la ingesta elevada de lípidos en pacientes con infección crónica limitan sus indicaciones.

Tratamiento de las anomalías del tubo digestivo

El SOID se trata con medio de contraste hidrosoluble, ya sea como un enema en caso de obstrucción franca o por vía oral a una dosis de 50-100 ml, que puede repetirse si el tratamiento no es eficaz. Las soluciones electrolíticas isotónicas utilizadas para la endoscopia colorrectal (polietilenglicol) también pueden administrarse por vía oral. A largo plazo, los laxantes de tipo macrogol pueden ser muy eficaces.

El ácido ursodesoxicólico es un componente de la bilis, presente en baja concentración en el estado normal. A dosis terapéuticas, tiene un efecto citoprotector y estabilizador de la membrana debido a la disminución de la concentración de ácidos biliares hidrófobos hepatotóxicos. Se asocia a un efecto colerético responsable de la disminución de la viscosidad de la bilis. Varios estudios han demostrado que el ácido ursodesoxicólico, prescrito a una dosis de 20 mg/kg por día en dos tomas, mejoró los signos de laboratorio de lesión hepática en pocas semanas. En cambio, no hay pruebas claras de que este tratamiento iniciado de forma precoz pueda prevenir el desarrollo de la cirrosis. Sin embargo, parece aceptable iniciar este tratamiento lo antes posible en caso de colestasis neonatal y discutirlo en caso de íleo meconial o anomalías persistentes en el hepatograma. Algunos autores asocian un suplemento de taurina, otro ácido biliar hidrófilo, en casos de insuficiencia pancreática grave o de mal estado nutricional. En cambio, el ácido ursodesoxicólico no tiene ninguna eficacia sobre la litiasis biliar.

En el caso de la hipertensión portal con várices esofágicas, se puede considerar la posibilidad de una esclerosis endoscópica o una derivación quirúrgica si el procedimiento se puede efectuar fuera de un contexto de urgencia.

El trasplante de hígado se discute caso por caso, solo o en combinación dependiendo del grado de deterioro respiratorio; si está indicado un trasplante de pulmón, se efectúa un trasplante de hígado si hay complicaciones de cirrosis. El trasplante de hígado parece estar asociado con la mejora de la función respiratoria. Esto podría explicarse por la mejora de la expansión del tórax, la regresión de las posibles derivaciones cardiopulmonares, la mejora del estado nutricional y, posiblemente, una acción antiinflamatoria del tratamiento inmunosupresor sobre la broncopatía.

Tratamiento de la diabetes

La terapia de insulina a menudo va seguida de una marcada mejoría en el estado nutricional. El control de la glucemia se logra a menudo con un esquema terapéutico de dos inyecciones diarias de insulina a dosis bajas (0,5 unidad/kg/día). La diabetes puede desestabilizarse por la resistencia a la insulina creada por la infección respiratoria, la corticoterapia o la nutrición enteral nocturna continua. En este caso, se deben seguir esquemas de tratamiento de tres inyecciones y/o dosis más altas (1-3 unidades/kg/día).

Una cuestión importante, y aún no resuelta, es si la intolerancia a la glucosa o incluso la diabetes puramente biológica agravan la evolución respiratoria y nutricional de la mucoviscidosis o si, por el contrario, es la gravedad de la insuficiencia respiratoria la que favorece los trastornos de la glucohomeostasis. Por lo tanto, la decisión de iniciar el tratamiento en la etapa de diabetes biológica es más difícil. No se conoce el efecto del tratamiento con insulina sobre el estado nutricional y respiratorio en la etapa prediabética. Además, a diferencia de la diabetes insulino dependiente con insulina, la insulinoterapia precoz no debería frenar la progresión hacia la diabetes clínica debido a su mecanismo fibrosante. Esto ha llevado a la discusión del interés de las sulfonamidas hipoglucemiantes que estimulan la secreción residual de insulina y pueden tener un efecto beneficioso mientras persista una cierta capacidad de secreción de insulina. Un estudio muestra un efecto beneficioso de la tolbutamida en el crecimiento ponderal, con un aumento significativo de la masa magra en la etapa de intolerancia a la glucosa. Las glinidas (repaglinida) también son secretoras de insulina. Su acción sobre la glucemia posprandial es más rápida y potente que la de las sulfonamidas. Los inhibidores de la glucosidasa intestinal (acarbol y miglitol) retardan la absorción intestinal de los carbohidratos. Se ha demostrado que mejoran las concentraciones de glucosa en la sangre después de una comida de prueba, con la disminución de las concentraciones de insulina y péptido C. El trasplante de páncreas (páncreas entero o islotes) también debe discutirse si el trasplante de pulmón está indicado en un paciente ya tratado con insulina.

Tratamiento del retraso estatural y puberal y de la desmineralización ósea

El tratamiento del retraso puberal y la indicación de las hormonas de crecimiento deben discutirse caso por caso.

El tratamiento de la lesión ósea se basa en la prevención de los factores de riesgo: deficiencia de vitamina D, balance negativo de calcio, retraso de la pubertad e hipogonadismo, comorbilidades (infección pulmonar, desnutrición, diabetes) y posiblemente deficiencia de vitamina K.

Debe fomentarse la administración de vitamina D₃ (colecalciferol), en forma de bolo o administración diaria, comenzando con 1.000-2.000 UI diarias en lactantes y 1.000-5.000 UI en adelante. Se recomienda la administración diaria de vitamina K, a razón de 2 mg en lactantes y 10 mg/día en niños mayores. Las actividades físicas como la marcha y la carrera promueven la mineralización.

El tratamiento de la osteoporosis con bifosfonatos debe discutirse caso por caso con un médico experto.

Particularidades del tratamiento de los lactantes

Los lactantes con mucoviscidosis deben ser tratados en un CFQ pediátrico o mixto. El programa de seguimiento clínico en el CFQ se basa en una frecuencia mínima de una vez al mes durante los primeros 6 meses, cada 2 meses hasta el año y luego cada 3 meses. Se justifica una prueba de sudor para todos los hermanos, incluso si son asintomáticos. Las pruebas genéticas para las mutaciones del gen *CFTR* en menores asintomáticos son ilegales.

El estado nutricional a 2 años es un factor pronóstico principal para la insuficiencia respiratoria a 6 años. En particular, la recuperación precoz de la puntuación Z del peso al nacer durante los primeros 2 años de vida se asocia con una mejora del estado respiratorio y un mayor rendimiento cognitivo a los 6 años de edad, independientemente de la infección bronquial. Garantizar

un estado nutricional óptimo lo antes posible es, por lo tanto, un objetivo importante y aún no alcanzado del tratamiento de los lactantes detectados. El objetivo inicial es alcanzar el percentil de peso al nacer a los 6 meses. El percentil de la estatura diana debe alcanzarse a los 2 años con, como corolario, un peso ideal para la estatura en el percentil 50. La elastasa debe medirse en el momento del diagnóstico y, si es normal, debe comprobarse a los 6 meses, 12 meses y 2 años, y si hay evidencia de insuficiencia pancreática exocrina. La ingesta de sodio debe ser ajustada en función de la natriuresis. En la práctica, la suplementación mínima es de alrededor de 2 mEq/kg por día, lo que lleva a un aporte total, incluyendo el consumo de sodio de los alimentos, de alrededor de 5 mEq/kg por día. Las soluciones de rehidratación oral pueden ofrecerse en pequeñas cantidades durante el día. Esta suplementación se incrementa en caso de mucho calor y en todas las circunstancias que favorecen la pérdida de sal (diarreas, vómitos, fiebre, ileostomía, etc.).

El tratamiento con extractos pancreáticos gastroprotegidos debe iniciarse en todos los lactantes con insuficiencia pancreática exocrina. La dosis inicial recomendada es de 2.000 UI de lipasa para 100 ml de leche. Las sesiones de kinesiterapia se practican según el estado clínico y con un tratamiento regular, incluso en niños asintomáticos. El análisis bacteriológico de la flora bronquial forma parte del estudio sistemático que se realiza en cada consulta.

La edad de la colonización con *P. aeruginosa* es uno de los principales factores de enfermedad pulmonar en la adolescencia y la edad adulta. Su detección justifica el tratamiento antibiótico sistemático dirigido a la erradicación en forma aislada, incluso en los lactantes asintomáticos.

La estrategia terapéutica para la erradicación en los lactantes no es consensuada. El tratamiento con antibióticos debe incluir un antibiótico por inhalación, posiblemente en combinación con ciprofloxacino oral. En caso de fracaso o en caso de síntomas graves que hagan incierta la administración por inhalación, se debe considerar la antibioticoterapia intravenosa.

Nuevas estrategias terapéuticas

Los diferentes estadios de la fisiopatología de la enfermedad han permitido definir varias estrategias terapéuticas (Fig. 3). La terapia genética se centra en la corrección del gen anormal; las terapias de edición de ARN modifican los ARNm portadores de mutaciones; las terapias proteínicas modulan las consecuencias de las mutaciones; las terapias de sustitución buscan vías alternativas a las anomalías en el transporte de iones.

Los estudios clínicos muestran que una restauración de un 10% de proteína a la membrana es suficiente para reducir de manera significativa los síntomas, aumentar las funciones respiratorias en un 12% y disminuir el Cl⁻ sudoral en 40 mEq/l.

Terapia génica

Tras una fase inicial de entusiasmo por este enfoque terapéutico, se plantearon varios problemas cruciales que hasta ahora han frustrado los ensayos. Por un lado, existe un nivel muy bajo de expresión de CFTR a nivel celular a pesar de las repetidas administraciones. Los vectores capaces de transferir el gen de forma eficaz pueden ser vectores virales o vectores inertes sintéticos, lipídicos catiónicos o polipeptídicos solubles y polímeros catiónicos, cuyo nivel de transfección sigue siendo bajo. Por otro lado, las células diana han sido hasta ahora las células epiteliales completamente diferenciadas, donde el ADN debe expresarse en ausencia de multiplicación celular. Por último, el gen de interés transcrito es una unidad transcripcional de ADNc (ADN complementario) de CFTR y no toda la estructura genómica.

Terapia de transcripción

Las mutaciones de clase I inducen la ausencia total o parcial de fabricación de la proteína. Incluyen mutaciones sin sentido caracterizadas por la presencia de un codón de parada prematuro

(PTC) (UAA, UAG o UGA) y desplazamientos del marco de lectura o mutaciones en el sitio de empalme invariable que introducen un PTC. Algunas moléculas pueden provocar un cortocircuito en esta señal de parada. En este caso, se inserta un aminoácido, y si no afecta a la estructura de la proteína, la proteína es entonces funcional. Esta terapia anti-sinsentido se basa en cierto modo en la inducción de una infidelidad en la lectura. Si se produce un cortocircuito en un número suficiente de PTC, esto puede conducir a una restauración de la función a escala de los tejidos y del cuerpo.

Las moléculas más reconocidas a este respecto son los amino-glucósidos. La gentamicina intravenosa ha mostrado resultados similares y sobre todo una normalización de la prueba del sudor y una mejora del estado respiratorio sin correlación con el estado de la infección.

El ataluren se identificó después de examinar más de 800.000 moléculas. Los ensayos de fase II mostraron la normalización de la función de la proteína en más de un tercio de los pacientes. Un ensayo internacional de fase III frente a placebo no confirmó este beneficio, pero otras investigaciones tienen como objetivo el desarrollo de nuevas moléculas.

Otras estrategias para la recombinación homóloga de oligonucleótidos sobre el ARN mutado pueden llevarse a cabo directamente o mediante el uso de la tecnología CRISPR/Cas9 (repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas/proteína asociada a CRISPR 9), que permite modificar de forma específica la secuencia de nucleótidos de un gen o ARN. El sistema CRISPR utiliza un ARN guía (ARNg), que consiste en una secuencia constante de 42 nucleótidos y una secuencia variable de 17-20 nucleótidos complementarios a la secuencia diana. La única restricción es que esta secuencia debe ir seguida de una secuencia NGG o NGA (denominada motivo adyacente del protospaciador [PAM]). El ARNg forma un complejo con el ADN y la nucleasa Cas9. La nucleasa corta exactamente tres nucleótidos antes del PAM y entonces es reparado por la recombinación.

Terapia de proteínas

Las terapias proteínicas tienen como objetivo corregir las anomalías proteínicas relacionadas con las mutaciones y, por lo tanto, se dirigen al origen mismo de la enfermedad. Su elaboración es el resultado de una política de desarrollo particularmente notable iniciada en 1998 por la Cystic Fibrosis Foundation norteamericana.

Potenciadores

La prueba de concepto se realizó para la mutación G551D, situada en un punto crucial de la interfase entre NBD1 y NBD2, y suprime la apertura de poros, dependiente de ATP [26]. VX-770 (ivacaftor) es un potenciador que restaura la apertura de los poros del CFTR-G551D a un nivel idéntico al de la proteína de tipo silvestre [27]. Los estudios han demostrado una notable eficacia clínica en términos de función respiratoria y una mejora en la prueba del sudor. Para el día 15, el VEMS se incrementó en un 10,6% en el grupo tratado en comparación con el grupo placebo. Esta mejora se mantiene a lo largo del tratamiento y afecta a todos los pacientes, independientemente de su grado de deterioro pulmonar. El tratamiento redujo el riesgo de exacerbaciones infecciosas en un 55% y los pacientes aumentaron un promedio de 2,7 kg. Esto podría estar relacionado con una actividad específica en el epitelio pancreático, que vería su función restaurada. Si éste es el caso, se invierte el dogma de que el páncreas exocrino es destruido de forma definitiva en los pacientes con insuficiencia pancreática. Se confirma la restauración funcional, ya que el cloruro sudoral se reduce en 48 mmol/l en comparación con el placebo. Estos notables resultados establecen una prueba de concepto. Demuestran por primera vez que una transformación molecular, en el corazón de la célula, puede traducirse en un beneficio clínico que mejora la calidad de la vida diaria y que probablemente transforme la supervivencia del paciente. Esto permitió el desarrollo clínico de la molécula en un tiempo récord, ya que la molécula fue lanzada al mercado apenas 1 año después de los resultados de la fase III. Esto sugiere el potencial terapéutico de tales moléculas si se prescriben a tiempo.

El ivacaftor aumenta la probabilidad de que se abran todos los mutantes presentes en la membrana y que tengan una función residual, en particular las mutaciones de clase III. Ya se ha concedido la autorización de comercialización para ocho mutaciones adicionales (G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P y G1349D) a través de un estudio cruzado frente a placebo y, más recientemente, 23 mutaciones adicionales a través de un enfoque *in vitro*.

La prescripción de ivacaftor, una tableta de 150 mg dos veces al día, debe ir acompañada de una vigilancia de las pruebas de función hepática y de las interacciones de los medicamentos (en particular con los azoles).

Asociaciones corrector-potenciador

La combinación de un corrector y un potenciador (lumacaftor/ivacaftor) mostró una mejoría modesta pero significativa en el VEMS frente al placebo en los pacientes F508del homocigotos [28]. Los dos estudios de fase III (TRAFFIC y TRANSPORT) investigaron a 1.108 pacientes, de los cuales alrededor de un 25% eran adolescentes de más de 12 años de edad. El VEMS a las 24 semanas mostró una ganancia aproximada del 3%, incluso para los pacientes con deterioro grave de la función respiratoria (VEMS < 40%). Esto se asoció con una disminución significativa en la frecuencia de las exacerbaciones respiratorias (-30 al -39%) y las hospitalizaciones en un período de 24 semanas. La autorización de comercialización de lumacaftor/ivacaftor para pacientes F508del homocigotos a partir de los 12 años se obtuvo en enero de 2015, en Estados Unidos para las edades de 6-12 años. La fase de extensión de TRAFFIC y TRANSPORT (PROGRESS) parece mostrar la persistencia de estos efectos beneficiosos a las 72 semanas. En Francia, un observatorio de la vida real de los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor (400 mg/250 mg, dos veces al día) está actualmente en marcha para considerar si este efecto continúa.

Un compuesto adecuado, menos inductor de CYP3A que el lumacaftor, VX-661 (tezacaftor), muestra la misma eficacia que lumacaftor/ivacaftor y es mejor tolerado [29]. En combinación con ivacaftor, ahora reemplaza a lumacaftor/ivacaftor en los Estados Unidos para los pacientes homocigotos F508del.

Correctores de tercera generación

La combinación de las moléculas de tercera generación (VX-440 y VX-152) con ivacaftor muestra una mejora en la función respiratoria del 10-12% en los pacientes heterocigotos F508del en *trans* de una mutación con función mínima o en los pacientes homocigotos F508del ya tratados con ivacaftor y cuya función mejoró en un 9,5%. Esto se asocia con una mejora en la prueba del sudor.

Terapias alternativas

Incluyen estrategias terapéuticas para compensar el defecto de CFTR mediante el uso de otras vías de reequilibrio del movimiento de los iones. Los inhibidores del ENaC están en estudio.

■ Conclusión

La mucoviscidosis es una de las enfermedades genéticas en las que más ha disminuido la mortalidad en los últimos años. Esto se debe en gran medida a la mejora del tratamiento sintomático. Las terapias en la base misma de la anomalía, como las terapias de proteínas, están trazando un nuevo curso de tratamiento adaptado a la mutación del paciente y están experimentando un progreso considerable.

Gracias a esta prueba de concepto, una nueva era terapéutica está comenzando. Por primera vez, se puede plantear la prescripción de un tratamiento «presintomático», evitando las anomalías inducidas por las mutaciones y previniendo así cualquier signo de la enfermedad. Por primera vez, es posible atreverse a soñar que la mucoviscidosis es ahora sólo un riesgo genético y no una enfermedad mortal.

■ Referimenti bibliografici

- [1] Callebaut I, Chong P, Forman-Kay J. CFTR structure. *J Cyst Fibros* 2018;**17**:S5–8.
- [2] Pranke IM, Sermet-Gaudelus I. Biosynthesis of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Int J Biochem Cell Biol* 2014;**52**:26–38.
- [3] Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 1993;**73**:1251–4.
- [4] Hwang TC, Yeh JT, Zhang J, Yu YC, Yeh HI, Destefano S. Structural mechanisms of CFTR function and dysfunction. *J Gen Physiol* 2018;**150**:539–70.
- [5] Kunzelmann K, Schreiber R, Hadorn HB. Bicarbonate in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017;**16**:653–62.
- [6] Pereira SV, Ribeiro JD, Bertuzzo CS, Marson FA. Interaction among variants in the SLC gene family (SLC6A14, SLC26A9, SLC11A1, and SLC9A3) and CFTR mutations with clinical markers of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2018;**53**:888–900.
- [7] Moore PJ, Tarran R. The epithelial sodium channel (ENaC) as a therapeutic target for cystic fibrosis lung disease. *Expert Opin Ther Targets* 2018;**22**:687–701.
- [8] Wine JJ. The genesis of cystic fibrosis lung disease. *J Clin Invest* 1999;**103**:309–12.
- [9] McCarron A, Donnelley M, Parsons D. Airway disease phenotypes in animal models of cystic fibrosis. *Respir Res* 2018;**19**:54.
- [10] Wine JJ, Hansson GC, König P, Joo NS, Ermund A, Pieper M. Progress in understanding mucus abnormalities in cystic fibrosis airways. *J Cyst Fibros* 2018;**17**:S35–9.
- [11] Khoury O, Barrios C, Ortega V, Atala A, Murphy SV. Immunomodulatory cell therapy to target cystic fibrosis inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2018;**58**:12–20.
- [12] Scambler T, Holbrook J, Savic S, McDermott MF, Peckham D. Auto-inflammatory disease in the lung. *Immunology* 2018 [Epub ahead of print].
- [13] Smith WD, Bardin E, Cameron L, Edmondson CL, Farrant KV, Martin I, et al. Current and future therapies for *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. *FEMS Microbiol Lett* 2017;**364** (14).
- [14] Protocole National de Diagnostic et de Soins 2017 (PNDS2017) Mucoviscidose : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf.
- [15] Castellani C, Duff A, Bell SC, Heijerman HG, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 2018;**17**:153–78.
- [16] Bombieri C, Seia M, Castellani C. Genotypes and phenotypes in cystic fibrosis and cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related disorders. *Semin Respir Crit Care Med* 2015;**36**:180–93.
- [17] Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr* 2017;**181**. S4–S15.e11.
- [18] Sermet-Gaudelus I, Brouard J, Audrézet MP, Couderc Kohen L, Weiss L, Wizla N, et al. Guidelines for the clinical management and follow-up of infants with inconclusive cystic fibrosis diagnosis through newborn screening. *Arch Pediatr* 2017;**24**:e1–14.
- [19] Mall M, Stahl M, Graeber S, Sommerburg O, Kauczor H, Wielpütz M. Early detection and sensitive monitoring of CF lung disease: prospects of improved and safer imaging. *Pediatr Pulmonol* 2016;**51**:S49–60.
- [20] O’Toole GA. Cystic fibrosis airway microbiome: overturning the old, opening the way for the new. *J Bacteriol* 2018;**200**. e00561–17.
- [21] Frayman K, Armstrong D, Grimwood K, Ranganathan S. The airway microbiota in early cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2017;**52**:1384–404.
- [22] Sermet-Gaudelus I, Ferroni A, Gaillard J, Silly C, Chretiennot C, Lenoir G, et al. L’antibiothérapie dans la mucoviscidose. II. Stratégie antibiotique. *Arch Pediatr* 2000;**7**:645–56.
- [23] Li H, Pesce E, Sheppard DN, Singh AK, Pedemonte N. Therapeutic approaches to CFTR dysfunction: from discovery to drug development. *J Cyst Fibros* 2018;**17**:S14–21.
- [24] Hart SL, Harrison PT. Genetic therapies for cystic fibrosis lung disease. *Curr Opin Pharmacol* 2017;**34**:119–24.
- [25] Hollander FM, de Roos NM, Heijerman HG. The optimal approach to nutrition and cystic fibrosis: latest evidence and recommendations. *Curr Opin Pulm Med* 2017;**23**:556–61.
- [26] Jih KY, Lin WY, Sohma Y, Hwang TC. CFTR potentiators: from bench to bedside. *Curr Opin Pharmacol* 2017;**34**:98–104.
- [27] Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011;**365**:1663–72.
- [28] Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015;**373**:220–31.
- [29] Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for phe508del. *N Engl J Med* 2017;**377**:2013–23.

Pour en savoir plus

Programme CFTR2. www.cfr2.org/.

S. Noël, PhD.

I. Sermet-Gaudelus, Professeur des Universités, praticien hospitalier (isabelle.sermet@aphp.fr).

Inserm, U1151, Institut Necker-enfants malades, Pneumoallergologie pédiatrique, Hôpital Necker-enfants malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

Cualquier referencia a este artículo debe incluir la mención del artículo: Noël S, Sermet-Gaudelus I. Mucoviscidosis: fisiopatología, genética, aspectos clínicos y terapéuticos. EMC - Pediatría 2020;55(1):1-23 [Artículo E – 4-059-Z-10].

Disponibles en www.em-consulte.com/es



Algoritmos



Ilustraciones complementarias



Videos/ Animaciones



Aspectos legales



Información al paciente



Informaciones complementarias



Auto-evaluación



Caso clínico