

## **COMPLICACIONES INFECCIOSAS DE LA FIBROSIS QUISTICA**

**GERMAN ESPARZA, BLc**  
**MICROBIOLOGO CLINICO**  
**[gesparza@javeriana.edu.co](mailto:gesparza@javeriana.edu.co)**

## INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística, es una enfermedad hereditaria crónica que afecta los pulmones y el sistema digestivo causando inhabilidad progresiva y muerte temprana. La dificultad para respirar y la producción de enzimas insuficientes en el páncreas son los síntomas más comunes.

Afecta cerca de 30.000 niños y adultos en estados unidos, y aproximadamente unos 70.000 a nivel mundial.

El aumento en la producción y viscosidad del moco, facilita la adherencia y colonización por varios géneros bacterianas y hongos, entre los cuales *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus spp*, bacilos gramnegativos y *Aspergillus spp* son los más frecuentes.

Esta monografía pretende acercar al lector hacia un panorama integral sobre las complicaciones infecciosas más frecuentes, las técnicas diagnósticas y de control de la infección y las estrategias terapéuticas que se usan en la actualidad para aumentar la sobrevida de estos pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** Fibrosis quística, diagnóstico, infección, tratamiento.

## LA FIBROSIS QUISTICA DESDE 1938

La fibrosis quística fue primeramente reconocida como una enfermedad aislada en 1938 cuando las autopsias de niños desnutridos mostraban una enfermedad que consistía en un taponamiento de moco de los ductos glandulares llamada "fibrosis quística del páncreas". Esta enfermedad fue caracterizada por una malabsorción de grasa y proteínas, esteatorrea, retardo en el crecimiento e infección pulmonar.

El daño al páncreas y la carencia de enzimas pancreáticas, aunado a una falla nutricional se pensó que llevaba a la vulnerabilidad frente a las infecciones pulmonares. El moco grueso, pegajoso que obstruía los ductos, le permitió a los investigadores denominar esta patología como "mucoviscidosis".

Después de esto, la enfermedad se conoció como una Exocrinopatía generalizada por que un gran número de glándulas exocrinas se veían afectadas.

La fibrosis quística se reconoció como una enfermedad hereditaria con origen genético autonómico recesivo. Antes de este descubrimiento, todas las investigaciones apuntaron a defectos propios en la producción de moco.

Durante la ola de calor de 1948, un pediatra llamado Paul di Sant'Agnesse, descubrió que el sudor de los niños con fibrosis quística era anormal ya que contenía hasta 5 veces más sodio y cloro que los niños que no padecían la enfermedad. Al observar esta anomalía, se dieron cuenta de que el defecto no sólo era por la sobreproducción de moco y el aumento en su viscosidad, sino que existía detrás un problema mayor.

Entonces es cuando surge la idea de medir electrolitos en sudor y de esta manera convertirlo en un test diagnóstico que discrimine los posibles enfermos con fibrosis quística de los no enfermos con características clínicas semejantes. La técnica de electroforesis pilocarpina de Gibson y Cooke, permitía esta medición.

Gracias a esta prueba de sudor, los pacientes subclínicos sin desarrollo de falla pancreática pudieron ser diagnosticados.

En 1983, Paul Quinton, usó los ductos de sudor para identificar el transporte de cloro como un defecto básico en la fibrosis quística. Por el mismo tiempo, Knowles y colaboradores y Boucher y colegas, encontraron una incrementada reabsorción de Sodio en las vías aéreas como un común denominador en los pacientes con Fibrosis quística.

Cuando el gen de la fibrosis quística fue descubierto en 1989, su identidad fue verificada usando células de las glándulas sudoríparas.

Este gen codifica un canal de cloro regulado por cAMP, el “regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística” CFTR.

### **Diagnóstico:**

La fibrosis quística fue inicialmente de diagnóstico clínico. Luego de que el test del cloro en sudor se desarrolló, su uso se hizo continuo y los valores mayores de 60 mEq/L se convirtió en un punto de corte para una fuerte sospecha de fibrosis quística. Inicialmente el test del sudor se hizo tan masivo que muchos laboratorios de mediano y bajo nivel lo estaban ofreciendo indiscriminadamente, por tal razón hubo que legalizar que este examen sólo fuera realizado en centros diagnósticos estandarizados. Un segundo test positivo era necesario como confirmación.

Un grupo muy pequeño de pacientes con fibrosis quística posee niveles de cloro en sudor normales, así que para el diagnóstico de la patología en este grupo de sujetos, se recurrió a otras estrategias, como recuento de espermatozoides ( los hombres con FQ son azoospermicos), pruebas hepáticas o de la vesícula biliar, identificación de pan sinusitis, evidencia de obstrucción intestinal y diferencia potencial nasal.

Después de 1989 cuando el gen de la FQ fue descubierto, la identificación se pudo hacer gracias a la detección de dos alelos mutantes del gen CFTR. Las pruebas comerciales para la detección de este gen identificó cerca del 93% de los pacientes con FQ, sin embargo se han reportado hasta más de 1000 mutaciones en el gen así que es posible no diagnosticar alguna mutación rara. Este test genético permitió hacer detección en recién nacidos. Usualmente a la madre se le realiza un test, si es positiva se hace un test en el padre y si este también es positivo se realiza una toma de amniocentesis para la prueba de genotipo del feto.

En los pacientes cuyos análisis clínicos son dudosos, la evaluación de la diferencia del potencial nasal puede ser útil.

Los niveles de tripsina inmunoreactiva medidos en muestras de sangre recolectadas al momento del nacimiento, están elevadas en muchos pacientes con FQ.

### **El Gen CF:**

El descubrimiento del gen de la FQ, por clonación en 1989, fue un trabajo liderado por tres grupos de investigación, Lap-Chee Tsui y Jack Riordan en el hospital para niños enfermos en Toronto y Francis Collins en la Universidad de Michigan. Aunque el gen para la enfermedad de la granulomatosis crónica fue identificado mucho más temprano que el gen de la FQ por el mismo método, este gen de la FQ fue secuenciado por clonación, aún sin saber que tipo de proteínas codificaba.

El hallazgo de este gen abrió las puertas a un sin número de investigaciones en las cuales se estudiaron tanto los productos proteicos de este gen como su transmisión por herencia.

El gen FQ, reside en el cromosoma 7, tiene una longitud aproximada de 250 Kb y codifica una proteína de 1.480 aminoácidos, la CFTR.

El estudio de las mutaciones en este gen, se ha visto que produce más de 1000 alelos distintos, lo cual hace que la enfermedad se exprese con distintos grados de severidad. El alelo  $\Delta F508$  es el más común en Estados Unidos. Algunos pacientes poseen mutaciones muy puntuales y "leves" en los cuales el alelo mutante de la fibrosis quística solo retiene unos cuantos canales de cloro, así que la función pancreática es completamente suficiente para cubrir las necesidades enzimáticas digestivas. En ellos, la enfermedad pulmonar es mucho menos severa y la concentración de Cloro en el Sudor puede aún estar dentro de un rango normal.

Cerca del 50% de los pacientes americanos con FQ, son homocigotos para el alelo  $\Delta F508$  y aún entre ellos, la severidad de la patología es muy variada.

A mediados de los 50s, los pacientes con FQ comenzaron a llegar masivamente a los hospitales, así que los médicos pudieron ganar experiencia y compartir más tiempo estudiando la enfermedad. En 1954, en el centro de Fibrosis quística de Cleveland Ohio, Leroy Matthews elaboró un programa comprensivo de cuidado que atacó cada complicación de los pacientes con FQ de una manera agresiva. Matthews y colaboradores, establecieron tres pilares para el tratamiento. Reposición de la nutrición, liberación de las vías aéreas obstruidas y terapia antibiótica para la infección pulmonar. En los años siguientes, los resultados fueron dramáticos. La supervivencia y la calidad de vida mejoraron. Todo esto, aún con el desconocimiento del efecto directo de la mutación del gen FQ.

Aunque con algunas modificaciones, las bases del tratamiento de los pacientes con fibrosis quística se conservan hasta hoy.

En 1955, se creó la Fundación para el cuidado de la Fibrosis quística, uno de sus grandes logros ha sido el establecimiento, la acreditación y el apoyo a una red de centros que están dedicados a un cuidado de alto nivel basado en la evidencia. Mas aún, la fundación apoya una red de centros de investigación clínica para obtener la evidencia necesaria para tomar buenas decisiones terapéuticas. El sistema del centro permite la divulgación rápida de nuevos hallazgos.

**Pilar No 1: Repleción Nutricional:**

Más del 85% de los pacientes tienen insuficiencia pancreática al momento del nacimiento y otros gradualmente pierden la función sobre el tiempo. Tratamiento con suplementos de enzima pancreática previene algunas veces

la malnutrición. En los años 80s, los suplementos de enzima pancreática fueron reformulados como micro esferas que se disolvían en los intestinos y sobrevivían la acidez estomacal. Sin embargo la liberación de dosis grandes de enzima en la porción distal del intestino, también predisponía a la colonopatía fibrotizante.

Como la secreción de bicarbonato intestinal y pancreático están deficientes en la Fibrosis quística, aún grandes dosis de enzima pancreática no suplementan la mal absorción, por que el pH de los contenidos intestinales nunca es suficientemente alcalinizado para alcanzar el pH óptimo para las enzimas. Algunos médicos administran bloqueadores de la secreción gástrica ácida para minimizar la acidificación del estómago. La mala absorción de grasas lleva a problemas especiales con las vitaminas liposolubles A, D, E y K., las cuales deben darse en suplementos. Más aún, la falla de la secreción de enzimas puede no ser la única causa para déficit nutricional. Los pacientes con fibrosis quística también tienen circulación hepática anormal de la bilis, incrementada demanda calórica debido a enfermedad pulmonar severa y anorexia que frecuentemente acompaña la enfermedad crónica. La suplementación nutricional es siempre necesaria sin embargo, aún ahora cerca del 20% de los niños y los adultos con fibrosis quística tienen problemas de malnutrición. Los pacientes bajos de peso, tienen mal pronóstico. Si la corrección de la pérdida de peso, puede mejorar el pronóstico aún está en discusión. Es claro que los pacientes bajos de peso, están asociados con un aumento en la predicción de pobre función pulmonar.

Pilar No 2. Liberación de las obstrucciones en la vía aérea:

Un papel principal de la fibrosis quística es el taponamiento de la vía aérea con secreciones mucosas pegajosas y gruesas, una combinación de moco y pus. Por tanto, la liberación de estas secreciones asumió un rol prominente en la terapia temprana de la historia de la enfermedad. La humidificación con aerosoles fue parte del tratamiento en los primeros tiempos, pero luego mostró ser inefectivo. Sin embargo, un drenaje postural y el método de la botella de ketchup fue efectivo y permitió ser el método de lección en pacientes jóvenes.

Nuevos dispositivos tales como inhaladores se han usado para permitir la liberación de las vías aéreas.

Ventiladores mecánicos que inflan y desinflan rápidamente vibran en el pecho y no requieren de soporte adicional. Dispositivos también en forma de pipa que hacen vibrar la vía aérea y le permiten al paciente desprender el moco adherente, le permite mantener las vías despejadas y prevenir el colapso.. El drenaje autogénico en el cual el paciente controla su respiración y también el ejercicio aeróbico que estimula la función pulmonar.

Las drogas para mejorar la viscosidad del esputo han sido desarrolladas por la biotecnología. Las propiedades adherentes del moco, están determinadas por múltiples componentes, incluyendo DNA libre, actina polimerizada, y las mucinas por si mismas. Fragmentar el DNA en pequeñas piezas, reduce su viscosidad. La tecnología del DNA recombinante lo ha hecho posible producir DNASA humana, una nueva droga desarrollada específicamente para la fibrosis quística la cual es mucho menos inmunogénica que la enzima bovina, tiene menos efectos adversos y produce mejoras en la función pulmonar y la reducción del número de exacerbaciones.

En la fibrosis quística, el lumen de la vía aérea está comprometido no solo por las secreciones sino también por el edema, hipertrofia de los músculos y bronco constricción. Los esteroides inhalados, aunque nunca proveen efectividad en estudios de ensayos clínicos, puede reducir el edema de las vías aéreas. Los broncodilatadores tales como los agonistas beta adrenérgicos o la teofilina, intentan relajar el músculo de la vía aérea, los pacientes reaccionan a ellos en formas diversas.

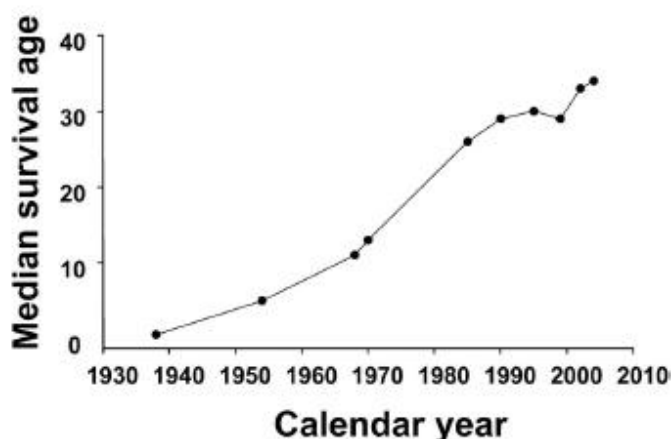
Pilar No 3. Tratamiento de la infección de la vía aérea:

Los antibióticos específicos de acuerdo a los resultados de los cultivos, han sido una forma principal de terapia contra la FQ desde hace 60 años. Todavía, las estrategias óptimas de la terapia no están establecidas. Muchos médicos están de acuerdo en que la infección acompañada por síntomas pulmonares o el decline en la función pulmonar, debería ser tratado, aunque una vez se produce la colonización crónica, la erradicación del germen se convierte en un reto difícil de alcanzar. Los beneficios de la terapia supresita en la ausencia de deterioro sintomático o funcional aún está en debate desde 1993, cuando un estudio de tobramicina, randomizado, demostró que su uso en aerosol, en tratamiento por un periodo de 6 meses ayudaba al mejoramiento de la función pulmonar y las exacerbaciones de fiebre.

El tratamiento de las infecciones pulmonares en pacientes con fibrosis quística será tratado con detalle más adelante.

## CAMBIOS DEMOGRAFICOS DE LA FIBROSIS QUISTICA.

Cuando la fibrosis quística fue descrita por primera vez, las vidas de los pacientes fueron cortas y dolorosas. Sin embargo, como muchos casos fueron reconocidos, los antibióticos se convirtieron de uso ampliado, los suplementos de enzima pancreática estuvieron disponibles y los pacientes fueron admitidos en centros donde la terapia agresiva sintomática les era practicada, la duración y la calidad de la vida mejoró:

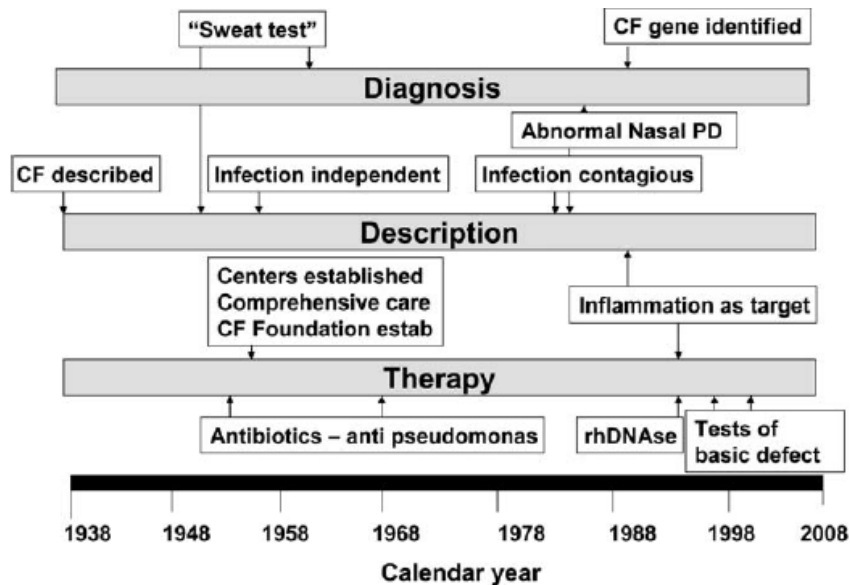


*Figure 3.* Median survival age for patients with CF at various times since the first description of CF. Data before 1970 are gleaned from then-current literature. Data since 1985 are from CF Foundation Data Registry and represent projections of median survival age for a child born in that year with CF.

Ahora, los avances en las técnicas de tratamiento, continúan aumentando la vida media de los pacientes. Aunque los niños con fibrosis quística pueden estar propensos al uso masivo de inhaladores, comida extra, ejercicio vigoroso y costos médicos por encima de los \$ 25.000 dólares por año, ellos usualmente permanecen fuera del hospital, van al colegio y viven sus vidas en forma aparentemente normal. A medida que el paciente envejece, la enfermedad avanza y la hospitalización se vuelve más frecuente y la terapia en casa más extensiva. Más del 35% de los pacientes con FQ, alcanzan la edad de 18 años, y este número incrementa cada año.

### LOS PROXIMOS 100 AÑOS:

Las expectativas de vida para los pacientes con FQ, ha mejorado marcadamente de 6 meses a más de 30 años, sin ningún tratamiento que dependa del conocimiento del defecto básico. En 1989, el descubrimiento del gen de la fibrosis quística, estimuló el excitante trabajo de definir la naturaleza del defecto básico, especialmente en la edad temprana antes del daño permanente de los pulmones.



**Figure 4.** Discoveries relevant to diagnosis, clinical description, and therapy of CF. PD = potential difference.

Tres acercamientos han sido propuestos:

- Evitar los defectos del gen de la fibrosis quística relacionados con el transporte de Iones, farmacológicamente, por inhibir la reabsorción del exceso de sodio e incrementando la secreción de cloro.
- Utilizando terapias específicas del alelo para corregir las formas mutantes del CFTR.
- Usar terapia génica, insertando una copia normal del gen FQ.

El desarrollo de estos acercamientos ha requerido investigación básica extensiva e investigación clínica, la cual ha sido reforzada por el apoyo de la fundación de pacientes con Fibrosis quística y los Institutos Nacionales de Salud. La fundación de pacientes con Fibrosis quística, ha tomado el liderazgo de llevar a las industrias farmacéuticas y biotecnológicas, a poner atención a los pacientes con FQ. Más de 2 docenas de terapias en fase de ensayos clínicos están publicadas en la página de la fundación de pacientes con Fibrosis Quística ([www.cff.org](http://www.cff.org))

## ASPECTOS BÁSICOS DE LA FIBROSIS QUISTICA

La fibrosis quística es también llamada mucoviscidosis, es una enfermedad hereditaria, que afecta el cuerpo entero, causando discapacidad progresiva y muerte temprana. Formalmente conocida como Fibrosis quística del páncreas, ahora se conoce como simplemente Fibrosis quística.

La dificultad para respirar y la insuficiente producción de enzimas en el páncreas, son los síntomas más comunes. La producción de moco grueso y espeso, así como un sistema inmune deficiente, resultan en infecciones pulmonares frecuentes, las cuales son tratadas, pero no siempre se curan con antibióticos orales y otras medicaciones. Una multitud de otros síntomas, incluyendo las infecciones sinusales, pobre crecimiento, diarrea e infertilidad potencial, (principalmente en hombres), resultan de los efectos de la fibrosis quística sobre otras partes del cuerpo. Frecuentemente los síntomas de la fibrosis quística aparecen en la infancia y la niñez; estos incluyen meconium ileus e infecciones pulmonares recurrentes.

La fibrosis quística es una de las enfermedades que más acorta la vida de los niños. En los Estados Unidos la incidencia es de 1/1000, en Victoria Australia, la incidencia es de 1/3600. En el norte de Italia la incidencia es de 1/4300. Es más común entre Europeos y judíos, una de cada 22 personas descendientes de Europeos llevan el gen de la FQ, siendo la enfermedad hereditaria más común entre ellos.

Los individuos con Fibrosis quística, pueden ser diagnosticados antes de su nacimiento a través de la prueba genética, ó tempranamente en la niñez por el test del sudor. Las pruebas screening en recién nacidos son increíblemente comunes y efectivas. No hay cura para la fibrosis quística y muchos individuos con fibrosis quística mueren jóvenes, principalmente a sus 20 o 30 años, de falla pulmonar, aunque con muchos tratamientos se ha aumentado la expectativa de vida de estos pacientes. Ultimadamente, los trasplantes de pulmón son frecuentemente necesarios para los pacientes críticos de FQ.

La fibrosis quística es causada por una mutación en un gen llamado "Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística". El producto de este gen ayuda a crear sudor, jugos digestivos y moco. Aunque mucha gente sin Fibrosis quística tiene dos copias funcionales del gen CFTR, sólo una es necesaria para prevenir la fibrosis quística. La FQ se desarrolla cuando ninguna de las copias funciona normalmente. Por tanto la FQ, es considerada una enfermedad autonómica recesiva. El nombre de fibrosis quística se refiere a la fibrosis característica y la formación de quistes dentro del páncreas.

### Signos y síntomas:

Los síntomas de la fibrosis quística dependen de la edad del individuo, de la extensión de la enfermedad a órganos específicos, la terapia previa, y los tipos de infecciones experimentadas.

La FQ afecta el cuerpo entero e impacta el crecimiento, la respiración, la digestión y la reproducción. El periodo neonatal puede estar marcado por pobre ganancia de peso y bloqueo intestinal causado por heces gruesas. Otros síntomas de la fibrosis quística aparecen durante la niñez y la adultez temprana. Estos incluyen problemas con el crecimiento, enfermedades pulmonares, y dificultades con la absorción de vitaminas y nutrientes en el tracto gastrointestinal. Adicional a esto, las dificultades con la fertilidad pueden ser aparentes cuando la edad reproductiva inicia.

Enfermedad pulmonar y sinusal. La enfermedad pulmonar resulta del taponamiento de las vías aéreas debido a la inflamación. La inflamación y la infección causan daño a los pulmones y cambios estructurales que llevan a una variedad de síntomas. En los estadios tempranos, la tos incesante, la producción copiosa de flema y la fatiga son los más comunes. Muchos de estos síntomas ocurren cuando las bacterias que normalmente habitan el moco grueso, crecen fuera de control causando neumonía. En los estadios tardíos de la enfermedad, los cambios en la arquitectura de los pulmones exacerba la insuficiencia respiratoria crónica.

Otros síntomas incluyen tos con sangre (hemoptisis), cambios en las vías aéreas pulmonares (bronquiectasias), hipertensión pulmonar, falla cardíaca, dificultad para oxigenar el cuerpo y falla respiratoria que requiere soporte con máscaras de respiración y ventiladores. Adicional a las infecciones bacterianas típicas, la gente con Fibrosis quística comúnmente desarrolla otros tipos de enfermedad pulmonar. Entre estas se encuentran la aspergillosis bronco pulmonar alérgica en la cual se presenta una respuesta a una infección por el hongo *Aspergillus fumigatus* causando un empeoramiento de los problemas respiratorios. Otra es la infección por *Mycobacterium avium complex* (MAC), un grupo de bacterias asociadas a la tuberculosis las cuales pueden causar daño pulmonar posterior y que no responden a los antibióticos convencionales.

El moco en los senos paranasales es igualmente espeso y puede causar bloqueo de los pasajes sinusales, llevando a infecciones. Esto puede causar dolor facial, fiebre, drenaje nasal y dolor de cabeza. Los individuos con Fibrosis quística, pueden desarrollar sobrecrecimiento del tejido nasal (pólipos nasales), debido a la inflamación de infecciones sinusales crónicas. Estos pólipos pueden bloquear también los pasajes sinusales e incrementar la dificultad respiratoria.

## Enfermedad hepática y gastrointestinal.

Antes del diagnóstico prenatal, la fibrosis quística fue siempre diagnosticada cuando un recién nacido no hacía deposiciones. El meconium, estaba bloqueando los intestinos y causar una enfermedad severa. Esta condición llamada "Meconium ileus", ocurre en un 10% de los recién nacidos con fibrosis quística. Además, la protrusión de las membranas internas rectales es más común en la fibrosis quística por que el volumen fecal está incrementado, la desnutrición y la aumentada presión intrabdominal.

El moco grueso que se ve en los pulmones tiene su contraparte en las secreciones viscosas del páncreas. Un órgano responsable de proveer jugos digestivos los cuales ayudan a la degradación de los alimentos. Estas secreciones bloquean el movimiento de las enzimas digestivas en el intestino y el resultado es un daño irreversible del páncreas, frecuentemente con inflamación dolorosa (Pancreatitis).

La carencia de enzimas digestivas en el intestino lleva a dificultad para absorber nutrientes con su subsiguiente excreción en heces. Un desorden conocido como mal absorción. La mal absorción lleva a la malnutrición y pobre crecimiento y desarrollo por la pérdida de calorías. Los individuos con FQ, también tienen dificultades para absorber las vitaminas liposolubles, A, D, E y K. En adición a los problemas pancreáticos, las personas que padecen fibrosis quística, experimenta más infartos cardiacos, bloqueo intestinal por intususcepción y constipación. Los individuos más viejos con FQ pueden también desarrollar obstrucción distal intestinal, cuando las heces causan bloqueo.

Las secreciones viscosas también pueden causar problema hepático en pacientes con FQ. La bilis secretada por el hígado para facilitar la digestión puede bloquear los conductos biliares, llevando a daño hepático. Después de un tiempo, este problema puede llevar a la cirrosis, en la cual el hígado falla en limpiar a la sangre de las toxinas y no produce las proteínas responsables de la coagulación.

El páncreas contiene los islotes de langerhans los cuales son los responsables de producir la insulina, una hormona que ayuda a regular la glucosa sanguínea. El daño del páncreas puede llevar a la pérdida de los islotes de langerhans, llevando a la diabetes. La vitamina D está envuelta en la regulación del calcio y el fósforo. La pobre absorción de vitamina D de la dieta por la mal absorción, lleva a enfermedad ósea (osteoporosis) en la cual los huesos pierden consistencia y se vuelven más susceptibles a las fracturas. Además las personas con fibrosis quística desarrollan hinchazón en sus dedos debido a los efectos de la enfermedad crónica y una pobre oxigenación en sus huesos. El crecimiento pobre es una marca por excelencia de la FQ. Los niños con fibrosis quística no ganan peso o estatura a la misma tasa que otros niños sanos de su edad y ocasionalmente no son

diagnosticados antes de que la investigación por el pobre crecimiento sea investigada. Las causas de las fallas en el crecimiento son multi-factoriales e incluyen infección pulmonar crónica, absorción pobre de nutrientes a través del tracto gastrointestinal y demanda metabólica incrementada.

#### **Infertilidad:**

La infertilidad afecta tanto a hombres como mujeres. Al menos el 97% de los hombres con fibrosis quística son infértiles. Estos hombres tienen espermatozoides normales pero pierden el vaso del deferente el cual conecta los testículos a los ductos eyaculatorios del pene. Muchos hombres tienen ausencia congénita de los vasos del deferente durante la evaluación para su infertilidad. Algunas mujeres tienen problemas de infertilidad debido a las viscosas secreciones cervicales o a la desnutrición. En casos severos la desnutrición interrumpe la ovulación y causa amenorrea.

#### **Pato fisiología:**

La Fibrosis quística ocurre cuando hay una mutación en el gen CFTR. La proteína creada por este gen está anclada en la membrana externa de las células en las glándulas sudoríparas, pulmón, páncreas y otros órganos afectados. La proteína se expande en la membrana y actúa como un canal que conecta la parte interna de la célula (citoplasma) al fluido que la rodea. Este canal es primariamente responsable por controlar el movimiento de cloro del exterior de la célula al interior de la misma. Cuando la proteína CFTR no funciona, el cloro es atrapado fuera de la célula. Como el cloro está cargado negativamente, los iones cargados positivamente tampoco pueden cruzar la membrana al interior de la célula por que están afectados por la atracción eléctrica de los iones de cloro. El sodio es el ión más comúnmente afectado en el espacio extracelular y la combinación de sodio y cloro crea una sal la cual está perdida en altas concentraciones en el sudor de los individuos con fibrosis quística. La excreción de sal es el fundamento de la prueba del sudor.

Como esta disfunción de las células en la fibrosis quística causa las manifestaciones clínicas de la FQ no está bien entendido. Una teoría sugiere que la pérdida de la absorción de cloro a través de la proteína CFTR lleva a una acumulación de nutrientes ricos en moco en los pulmones lo cual permite a las bacterias esconderse de la respuesta inmune del hospedero. Otra teoría propone que la proteína CFTR falla en llevar un incremento paradójico de sodio y de toma de cloruro, lo cual llevando a una reabsorción incrementada de agua, creando un moco deshidratado y espeso. Todavía otra teoría se enfoca en el movimiento anormal de cloro fuera de la célula lo cual lleva a una deshidratación del moco, las secreciones pancreáticas, secreciones biliares, etc. Estas teorías todas apoyan la observación que la

mayoría del daño en la FQ es debido al bloqueo de los conductos de los órganos con secreciones viscosas. Estos bloqueos llevan al cambio en la arquitectura e inflamación del pulmón.

En rol de la infección crónica en la Enfermedad Pulmonar:

Los pulmones de los individuos con FQ, son colonizados e infectados con bacterias desde muy jóvenes. Estas bacterias, frecuentemente se diseminan en pacientes con FQ. El moco de las secreciones pulmonares, permite el desarrollo de micro ambientes bacterianos (biofilms), los cuales son muy difíciles de penetrar por las células del sistema inmune y los antibióticos. Los pulmones responden al daño repetido por las secreciones viscosas y las infecciones crónicas por el cambio permanecen de las vías respiratorias bajas (bronquiectasias), haciendo la infección aún más difícil de erradicar.

Con el tiempo, los tipos de bacterias y sus características individuales cambian en los pacientes con FQ. Inicialmente las bacterias comunes tales como *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* colonizan e infectan los pulmones. Eventualmente, sin embargo *Pseudomonas aeruginosa* y algunas veces *Burkholderia cepacia* dominan. Una vez en los pulmones, estas bacterias se adaptan al ambiente y desarrollan resistencia a los antibióticos comúnmente usados. Las *Pseudomonas spp*, pueden desarrollar características especiales que le permiten la formación de grandes colonias, estas cepas son conocidas como *Pseudomonas* "mucoides" y es raro encontrarlas en pacientes sin FQ.

Se ha visto que estas cepas bacterianas pueden ser transportadas desde un paciente con FQ a otros. En los Estados Unidos, las fundaciones para pacientes con Fibrosis quística organizaban campamentos y actividades que implicaban la concentración de estos individuos. Muchas de estas prácticas tuvieron que restringirse pues se comprobó que se estaban pasando los fenotipos bacterianos peligrosos de un paciente a otro. Así mismo se recomienda en los hospitales, no mantener a los pacientes con FQ en un solo pabellón.

## BIOLOGÍA MOLECULAR

El gen CFTR se encuentra en el locus q31.2 del brazo largo del cromosoma 7, tiene 180.000 pares de bases y crea una proteína la cual tiene 1.480 aminoácidos de longitud. La mutación más común, es la  $\Delta F508$ , es una delección de 3 nucleótidos que resulta en una pérdida de el amino ácido fenilalanina en la posición 508 de la proteína. Esta mutación se observa en al menos el 70% de los casos de FQ en Estados Unidos. Hay más de 1.400 mutaciones más las cuales pueden producir FQ.

Clases de mutaciones en el gen CFTR y sus defectos:

**Table 1**  
Classes of CFTR mutations and their effects.

Class of mutation	Effects of mutation
Class 1	CFTR is not synthesised
Class 2	Defective intracellular trafficking
Class 3	Abnormal regulation
Class 4	Defective conductance
Class 5	Partly defective production or processing
Class 6	Defective regulation in other channels

Existen varios mecanismos por los cuales estas mutaciones causan problemas con la proteína CFTR.  $\Delta F508$  por ejemplo causa una proteína la cual no se polimeriza rápidamente y es degradada por la célula. Varias mutaciones las cuales son comunes en los judíos resultan de proteínas que son demasiado cortas pues su producción termina prematuramente. Mutaciones menos comunes producen proteínas que no usan energía normalmente y no le permiten al cloro cruzar la membrana apropiadamente, que son degradadas a una tasa más rápida de la normal. Las mutaciones pueden llevar a crear pocas copias de la proteína.

### La localización del gen CFTR en el cromosoma 21.

Estructuralmente, CFTR es un tipo de gen conocido como un gen ABC. Su proteína posee 2 dominios que hidrolizan ATP, el cual permite que la proteína use energía en la forma de ATP. Este también contiene 2 dominios compuestos por 6 hélices alfa las cuales le permiten a la proteína cruzar la membrana celular. Un sitio regulador de la unión de la proteína permite la activación por fosforilación, principalmente por una kinasa dependiente de AMP cíclico.

## EPIDEMIOLOGIA

La fibrosis quística es la enfermedad más común entre las autonómicas recesivas en descendientes de europeos. En los estados unidos, aproximadamente 30.000 pacientes tienen FQ. Muchos han sido diagnosticados a los 6 meses de edad. Canadá tiene aproximadamente 3.000 ciudadanos con FQ. Aproximadamente 1 de 25 descendientes Europeos y 1 de 29 descendientes de judíos son portadores de la mutación. Aunque la FQ es menos común entre estos grupos, 1 de cada 65 hispanos, Africanos y asiáticos son portadores de al menos una copia anormal del gen CFTR.

La FQ es diagnosticada en hombres y mujeres por igual. Por razones aún no claras, los hombres tienen a tener más expectativa de vida que las mujeres. La expectativa de vida para las personas con FQ depende ampliamente del acceso a los servicios de salud. En 1959, el promedio de edad para los niños con FQ era de 6 meses. En los estados Unidos la expectativa de vida para los niños nacidos en el 2006 con FQ era 36.8 años, basados en datos de la Fundación para la Fibrosis quística. En países en vía de desarrollo, la gente con FQ tiene una edad similar. Sin embargo las personas de países pobres tienen mucha menos expectativa. La mayoría de ellos no pasa de 10 años.

La Fundación para la FQ también reúne información sobre el estilo de vida de los adultos americanos que conviven con la FQ. En el 2004 la fundación reportó que el 91% se había graduado de la escuela secundaria y el 54% tenía al menos educación universitaria. Los datos sobre el empleo revelaron que el 12.6% de los adultos era discapacitado y el 9.9% estaban empleados. La información sobre el estado marital mostró que el 59% de los adultos eran solteros y que el 36% vivía casado o en unión libre. En el 2004, 191 mujeres americanas con FQ quedaron embarazadas.

Teorías acerca de la prevalencia de la Fibrosis quística:

La mutación  $\Delta F508$  se estima que tiene 52.000 años de existencia. Numerosas hipótesis se han propuesto para explicar por qué tal mutación ha persistido y se ha extendido entre la población. Otras enfermedades comunes autonómicas recesivas tales como la anemia celular se ha encontrado que protege a sus portadores de otras enfermedades, un fenómeno conocido como ventaja heterocigota.

Con el descubrimiento de que la toxina del cólera requiere un hospedero con proteínas derivadas del gen CFTR en condiciones normales, se ha propuesto

que los pacientes con FQ tienen un factor protector contra esta infección y también otras causas de diarrea.

Las proteínas normales derivadas del gen CFTR, también son esenciales para la entrada de *Salmonella typhi* a las células, sugiriendo que los portadores de genes mutantes CFTR podrían ser resistentes a la fiebre tifoidea. No hay estudios in vivo que hayan confirmado esto.

Se ha propuesto también que la prevalencia de FQ en Europa está conectada con la domesticación del ganado. Según esta hipótesis los portadores de una sola copia mutante del gen CFTR, tienen protección contra la diarrea causada por la intolerancia a lactosa, antes de la aparición de las mutaciones que crearon la tolerancia a la lactosa.

## LA DIABETES, UNA COMORBILIDAD MAYOR DE LA FIBROSIS QUISTICA

Aproximadamente el 90% de los pacientes con FQ también tienen insuficiencia pancreática la cual los lleva a malnutrición y mal absorción. Un tercio de los pacientes tienen función hepática anormal, secundaria a la infiltración de grasa que puede progresar a la cirrosis.

La insuficiencia pancreática suele ser una de las complicaciones más frecuentes asociadas la FQ. Con el mejoramiento en la supervivencia, la baja tolerancia a la glucosa, la diabetes mellitus asociada a FQ se convierte cada vez en una entidad clínica más frecuente.

Definición y clasificación:

En varias clasificaciones propuestas por las asociaciones americanas y Europeas, la CFRD es puesta en la categoría de "Otros tipos específicos de enfermedades diabéticas de páncreas exocrino ". La curva de tolerancia oral a la glucosa OGTT, es usada para clasificar la tolerancia a la glucosa en 4 clases:

**Table III**  
Classification of glucose tolerance in cystic fibrosis.

	Fasting blood glucose (mmol/l)	2-hour glucose <sup>a</sup> (mmol/l)	Home glucose monitoring
Normal glucose tolerance	< 7.0	< 7.8	No
Impaired glucose tolerance	< 7.0	7.8-11.1	In case of stress
CFRD without fasting hyperglycaemia	< 7.0	≥ 11.1	Yes
CFRD with fasting hyperglycaemia	≥ 7.0	Test not required	Yes

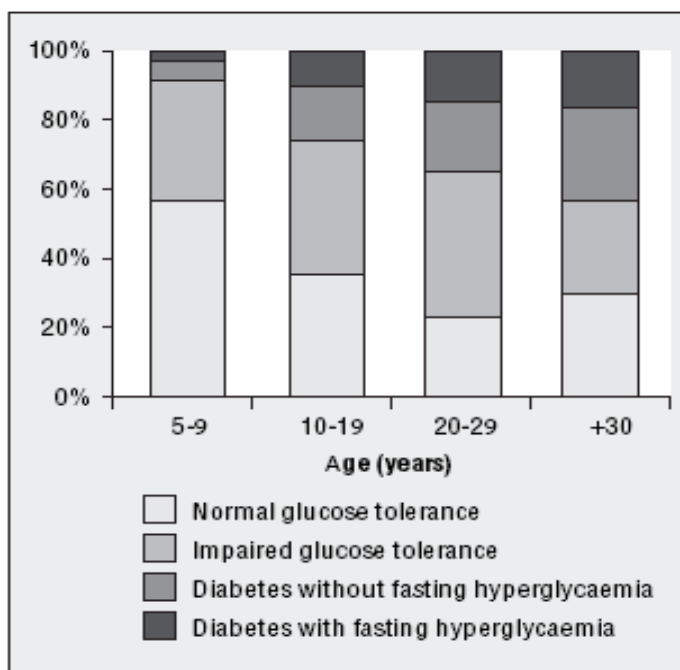
<sup>a</sup>: Blood glucose after a standard oral glucose tolerance test.

Es muy importante hacer una distinción entre la Diabetes con o sin aumento progresivo de la Glicemia, ya que esto es la base fundamental del pronóstico y el tratamiento de la entidad.

Prevalencia e incidencia:

Existen varias estimaciones acerca de que la prevalencia de la mutación en el gen CFRD, varía entre el 5 al 50% con un adicional del 15 al 40% de los pacientes que tienen baja tolerancia a la glucosa. Estas diferencias mayores reflejan el pasado étnico así como las diferencias en la edad y los métodos de screening.

En el año 2000 el registro norteamericano para la Fibrosis quística, recopiló datos de aproximadamente 21.000 pacientes adultos con FQ, de ellos el 16.2%, tenían diabetes como primera comorbilidad asociada. Cuando el screening anual se llevó a cabo usando prueba de tolerancia oral a la glucosa, la prevalencia se muestra creciente, con una tendencia directamente proporcional al aumento de la edad.



**Figure 1**  
Glucose tolerance categories in patients with cystic fibrosis: prevalence within age groups (adapted from Moran *et al.* (4)).

Solo existe en la literatura una publicación que ha reportado la incidencia con un estudio prospectivo de 5 años, usando pruebas de tolerancia oral a la glucosa, desde los 2 años de edad. El promedio de tasa de incidencia anual fue del 3.8%, la cual incrementa con la edad.

La presentación de la Diabetes mellitus asociada a FQ es frecuentemente insidioso y algunos síntomas pueden ser muy confusos. La FQAD, debe ser sospechada en pacientes que tienen signos clínicos de Diabetes, tales como poliuria y polidipsia, así como otros síntomas No específicos incluyendo

pubertad retrasada, pobre ganancia de peso o pérdida de peso a pesar de intervenciones nutricionales adecuadas, pobre velocidad del crecimiento e inexplicable decline en la función pulmonar.

La Diabetes mellitus asociada a Fibrosis quística, muestra papeles muy parecidos a la DM tipo I y tipo II, pero hay algunas diferencias marcadas. Inicialmente se pensó que la presentación de hiperglicemia era con frecuencia post prandial similar a la que se presenta en la Diabetes Mellitus tipo II. Con el tiempo este paradigma se ha disuelto viéndose más como una progresión a una deficiencia severa de insulina, necesitando múltiples inyecciones de insulina, similar a la Diabetes Mellitus tipo I.

Characteristics	Type 1 diabetes	Type 2 diabetes	CFRD
Most common age of onset (y)	< 20	> 40	~20
Body Mass index	Normal	Overweight- Obese	Thin
Insulin secretion	↓↓↓	↓: Altered 1 <sup>st</sup> phase Possible progression to ↓↓	↓: Altered 1 <sup>st</sup> phase Frequent progression to ↓↓↓
Insulin sensitivity	↓	↓↓↓	↓ - N - ↑
Autoimmune aetiology	Yes	Rare	No
Islet amyloid	No	+	+
Ketoacidosis	Yes	Rare	Rare
Microvascular complications	Yes	Yes	Yes
Macrovascular complications	Yes	Yes	No (?)
Treatment	Insulin	Caloric restriction if overweight; Oral hypoglycaemic agents and/or insulin	High caloric intake; Insulin The place of oral agents remain controversial

### **Relación genotípica y fenotípica:**

La relación entre el genotipo y la diabetes mellitus asociada a FQ es controversial. Para algunos investigadores, el desarrollo de la Diabetes en los pacientes con Fibrosis quística está relacionado con la insuficiencia pancreática la cual por sí misma se correlaciona con los defectos en el gen CFTR, sin embargo esto no ha sido posible comprobarlo por otros investigadores.

En la población general, ser heterocigoto para el gen CFTR no es un riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo II.

Los síntomas sugestivos de Diabetes en pacientes con FQ son los siguientes:

**Table IV**

Symptoms suggestive of diabetes in CF patients.

---

Polyuria-polydipsia  
Poor weight gain  
Poor growth velocity  
Delayed progression of puberty  
Unexplained chronic decline in pulmonary function.

---

Diabetes Metab 2005,31,221-232

Impacto de la Diabetes en el pronóstico de los pacientes:

Un número de observaciones sugiere que la diabetes mellitus asociada a Fibrosis quística, no sólo es un marcador de severidad de la enfermedad, si no que también por si misma tiene un impacto significativo en el pronóstico de la Fibrosis quística.

Los mecanismos pato fisiológicos que podrían explicar el impacto de la diabetes asociada a Fibrosis quística, incluyen proteólisis defectuosa secundaria a una deficiencia de insulina, mientras que la hiperglicemia podría actuar indirectamente a través de un incremento en el gasto energético, infecciones más frecuentes y complicaciones vasculares directas al reducirse los volúmenes pulmonares y la ventilación.

Datos observacionales indican que la Diabetes tiene un impacto significativo en el pronóstico de la Fibrosis quística. La supervivencia observada de pacientes con diabetes mellitus asociada a Fibrosis quística se encuentra en un 25%, mientras que los pacientes sin DM y positivos para mutaciones CFTR llegan hasta un 60% de supervivencia. Esto es consistente con los datos del registro de la fundación americana para Fibrosis quística. La presencia de diabetes, incrementa la mortalidad hasta en 6 veces.

Más aún. En un modelo predictivo de supervivencia en fibrosis quística, la diabetes es un poderoso marcador pronóstico de la mortalidad temprana. Estudios han mostrado que la diabetes asociada a Fibrosis quística, está asociada con un empeoramiento de la función pulmonar y el estado nutricional.

#### COMPLICACIONES ESPECÍFICAS DE LA DIABETES ASOCIADA A FIBROSIS QUÍSTICA:

Junto al impacto de la historia natural de la Fibrosis quística, la diabetes mellitus asociada a Fibrosis quística, expone al paciente a complicaciones agudas y crónicas, así como a anomalías metabólicas.

La cetoacidosis es rara, y es reportada en menos del 4% de los pacientes con Fibrosis quística. La hipoglicemia es una complicación común en los pacientes que reciben terapia intensiva con insulina. Las complicaciones

micro vasculares, tales como la retinopatía y la neuropatía existen en la diabetes asociada a FQ. Hay numerosos reportes de pacientes con retinopatía que incluyen neurovascularización y ceguera.

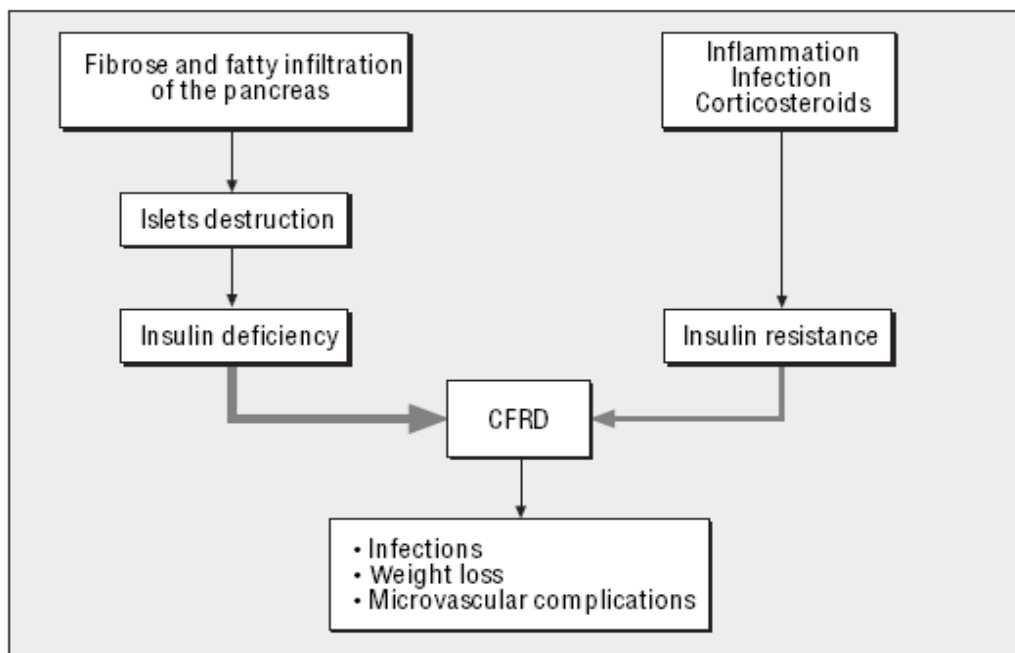
Pocos estudios han investigado sobre la prevalencia de la dislipidemia. Los estudios más grandes indican que más del 15% de los pacientes con Fibrosis quística, tienen hipertrigliceridemia mientras que las concentraciones de colesterol son generalmente bajas. La hipertrigliceridemia puede estar relacionada a una inflamación de bajo grado y a desbalance nutricional.

#### Pato fisiología de la diabetes asociada a Fibrosis quística:

La deficiencia a la insulina se cree que es la causa primaria de la diabetes asociada a Fibrosis quística, pero la resistencia a la insulina también está presente en los pacientes con fibrosis quística.

La secreción deficiente de insulina está asociada a la reducción en la masa de islotes de langerhans combinado con alteraciones funcionales. Algunos investigadores reportan una reducción significativa en el área de la superficie de las células productoras de insulina en los islotes de los pacientes con diabetes asociada a fibrosis quística versus los pacientes con Fibrosis Q no diabéticos y pacientes control. Se pensaba que la fibrosis era la mayor característica de la FQ, pero también existe la infiltración y deposición amiloidea en los islotes similar a la presentada por la diabetes mellitus tipo II. Estas anomalías anatómicas se traducen en una secreción reducida de insulina libre en respuesta a las cargas intravenosas y orales de glucosa. El siguiente algoritmo muestra los posibles mecanismos de DM asociada a fibrosis Q.

Diabetes Metab2005,31,221-232

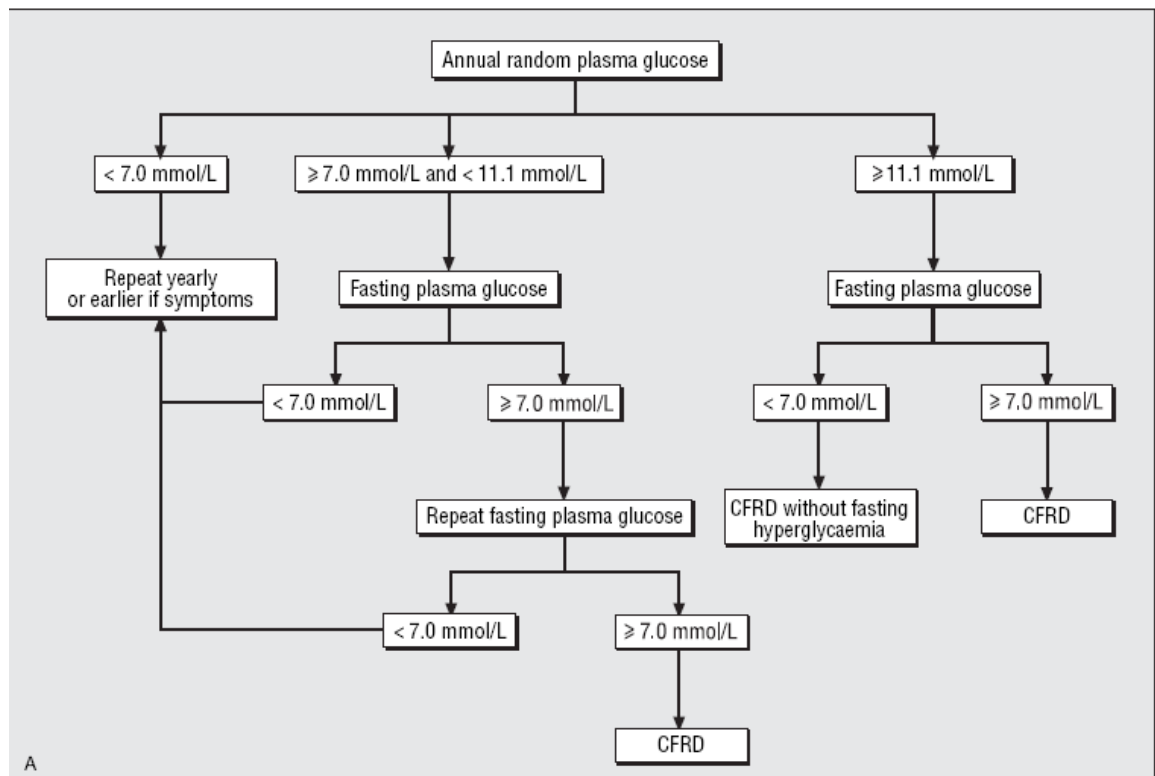


## Pruebas screening y diagnóstico de la diabetes asociada a Fibrosis quística:

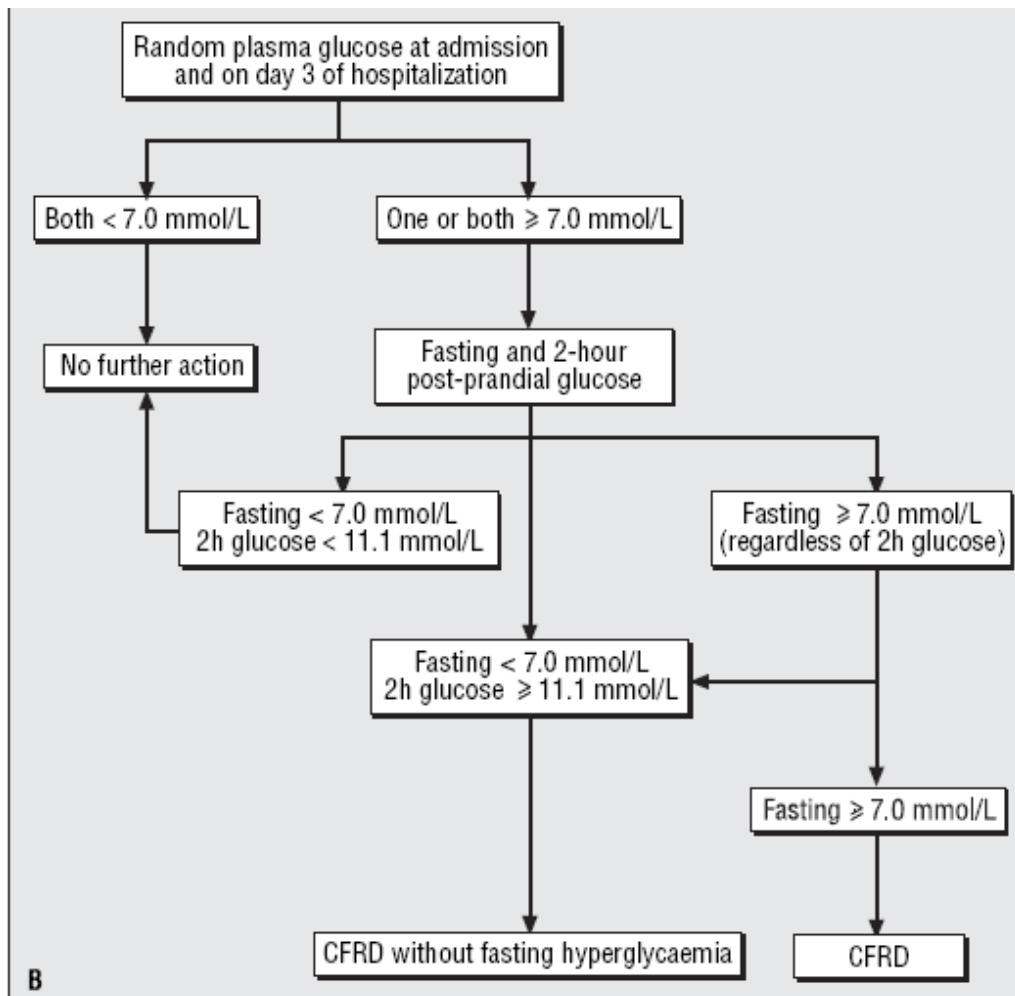
Como la presentación clínica es frecuentemente insidiosa y el tratamiento temprano podría prevenir el deterioro clínico asociada a la ocurrencia de la diabetes, las pruebas screening sistemáticas están recomendadas para iniciarse a la edad de 14 años. Las herramientas disponibles incluyen glicemia al azar, hemoglobina glicosilada, y prueba de tolerancia oral a la glucosa.

A continuación presento los esquemas de estrategias propuestas en 1999 para el diagnóstico de la fibrosis quística según las recomendaciones del Consorcio americano para la Diabetes

A. Procedimientos de screening de rutina para pacientes mayores de 14 años.



Diabetes Metab2005, 31,221-232



Diabetes Metab2005, 31,221-232

#### Manejo nutricional:

Desde que se conoce que la malnutrición está relacionada a la severidad de la disfunción pulmonar y la tasa de sobrevivencia, el principal objetivo es normalizar el crecimiento y el peso.

Como la FQ está caracterizada por una mala digestión y absorción de grasas, catabolismo de proteínas e incremento significativo del gasto energético, una dieta rica en grasas, alta en proteína debe tomarse por día. Las calorías nunca deben ser restringidas en los pacientes con Fibrosis quística, con o sin diabetes asociada. El incremento en el gasto de energía a través del descanso está bien documentado en pacientes en estados unidos. Los pacientes con insuficiencia pancreática son suplementados de rutina con vitaminas liposolubles y preparaciones de enzima pancreática. No debería haber restricción para el consumo de sal y el suplemento adicional de sales está indicado en algunos casos. El objetivo principal es normalizar el índice de masa corporal.

Los principios dietéticos para los pacientes con Fibrosis quística difieren sustancialmente con los pacientes que tienen Diabetes mellitus tipo I o tipo II. El objetivo es tratar de mantener los niveles de glucosa entre los rangos normales, de tal manera que se le pide al paciente que ingiera carbohidratos varias veces al día, principalmente cuando son intolerantes a la glucosa.

En la siguiente tabla se muestran las limitaciones para el manejo dietético de la Fibrosis quística asociada a Diabetes.

**Table VI**  
Limitations for dietary management in CFRD.

- 
- Pancreatic insufficiency: steatorrhea despite enzymes
  - Increased work for breathing
  - Inflammation's potential role in proteolysis and anorexia
  - Liver disease
  - Cases of ileal resection if patient have undergone a surgical treatment of meconium ileus
- 

#### Tratamiento farmacológico de la diabetes asociada a Fibrosis quística:

La insulina es el tratamiento médico Standard para los pacientes con Diabetes asociada a Fibrosis quística. El uso de agentes orales es controversial por que muchas de estas drogas están contraindicadas en los pacientes con Fibrosis quística.

Las sulfonilureas aumentan la secreción de insulina y por tanto la respuesta al defecto primario envuelto en la Diabetes asociada a FQ. Un estudio con tolbutamida demostró un efecto de mejora en corto tiempo pero inconstante. Un estudio Europeo retrospectivo sugiere que la glibenclamida permite un control de la glucosa para la mitad de los pacientes con una media de eficacia de duración de 2 a 3 años.

Las glinidas, las cuales también estimulan la secreción de Insulina, podrían ser una buena elección para los pacientes sin hiperglicemia

## APROXIMACION DIAGNOSTICA Y TERAPEUTICA EN LAS INFECCIONES ASOCIADAS A FIBROSIS QUISTICA

### ***Staphylococcus aureus:***

Fue el primer patógeno reconocido en pacientes con FQ. Durante la era pre antibiótica, el microorganismo se encontró principalmente en los pulmones de autopsias de niños con FQ. Con el desarrollo de las penicilinas antiestafilocóccicas, las tasas de morbilidad y particularmente las tasas de mortalidad debida a *S.aureus* han declinado. *S.aureus* continua siendo encontrado frecuentemente como un patógeno recuperado de aproximadamente el 50% de los pacientes con FQ.

Se han reconocido por cerca de 20 años que las formas autotróficas de *S.aureus* son recuperadas con frecuencias aumentadas de tractos respiratorios de pacientes con FQ. Los individuos que llevan estas formas autotróficas generalmente han recibido terapia antiestafilocóccica, típicamente Trimethoprim-sulfamethoxazole. Estos aislamientos fueron catalogados antiguamente como “formas dependientes de timidina”. La literatura más reciente describe estos organismos autotróficos como “variantes de colonias pequeñas”. Kahl y colaboradores reportaron que las variantes de colonias pequeñas podían ser recuperadas en un 50% de los pacientes con FQ. Estos organismos son pequeños, no hemolíticos, no pigmentados, tienen colonias de crecimiento lento en medios enriquecidos como agar sangre de cordero ó agar chocolate, por lo tanto hace estos aislamientos difíciles de reconocer como *S.aureus*. El medio selectivo manitol –salino, favorece el crecimiento de *S.aureus* auxótrofos e inhibe el crecimiento de Bacilos gram negativos cohabitantes como *P.aeruginosa* y *B.cepacia* complex.

Las cepas meticilino-resistentes están aumentando considerablemente en los pacientes con FQ. Aproximadamente el 6% de los aislamientos de *S.aureus* recuperados de pacientes con FQ presentan resistencia a la oxacilina.

### ***Pseudomonas aeruginosa:***

Es el patógeno más importante en la enfermedad pulmonar de la FQ, infectando aproximadamente al 60% de la población entera con FQ y cerca del 80% de adolescentes y adultos. Los estudios han mostrado que las infecciones por *P.aeruginosa* en pacientes con FQ pueden ser vistas desde la infancia. Las cepas iniciales de *P.aeruginosa* que infectan a pacientes con Fibrosis quística, se describen como “rugosas”. Estas cepas tienden a ser sensibles a una variedad de antimicrobianos, son móviles y prototróficas y tienen un polisacárido “suave”. Es en esta etapa cuando los investigadores creen que la terapia antimicrobiana agresiva puede erradicar este microorganismo. Sin embargo muchos pacientes desarrollan infección crónica con un fenotipo inusual de *P.aeruginosa* referido como “mucoide”. Los aislamientos mucoides son inmóviles, frecuentemente auxotróficos, tienen un polisacárido “rugoso” y son frecuentemente resistentes a una gran

variedad de agentes antimicrobianos. Las cepas mucoides de *P.aeruginosa* crecen como biofilms en las vías aéreas de pacientes con Fibrosis quística. El examen del esputo de pacientes infectados crónicamente con *P.aeruginosa*, revela bacilos gramnegativos en pequeñas empalizadas rodeadas por material amorfo que se colorea como gramnegativo. Este material es un polímero de polisacárido que se conoce como alginato, el cual forma una matriz de biofilm y hace a las *Pseudomonas* refractarias a la depuración por el sistema inmune.

La presencia de cepas mucoides de *P.aeruginosa*, señala el comienzo de la fase crónica de la infección. La fase crónica de la infección por *Pseudomonas aeruginosa* está caracterizada por exacerbaciones pulmonares (fiebre, elevado conteo de células sanguíneas, incrementada producción de esputo y falla pulmonar, que requiere terapia antibiótica.).

Las exacerbaciones pulmonares están seguidas por periodos de relativa quietud. Sin embargo, la función pulmonar continúa declinando, las cepas infectantes se tornan cada vez más resistentes e inevitablemente, el paciente sucumbe ante la falla cardiopulmonar.

El aislamiento de *P.aeruginosa* de las secreciones respiratorias de pacientes con FQ es fácilmente detectable gracias a su recuperación en Agar MacConkey y agar EMB. La identificación presuntiva es relativamente fácil en la base de que son oxidasa positivas, productoras de pigmento y crecen a 42°C. Sin embargo a medida que la infección crónica progresa, algunas cepas pierden la habilidad para producir pigmento así como otras características fenotípicas. Como un resultado de este cambio evolucionario las cepas de *P.aeruginosa* recuperadas de pacientes con FQ pueden ser difíciles de identificar por sistemas automatizados como el Microscan.

Patogénesis de las infecciones pulmonares por *P.aeruginosa*:

La patogénesis de la neumonía por *P.aeruginosa* es compleja, y la resolución de una infección depende de los factores de virulencia de la bacteria así como de la respuesta del hospedero.

El gran genoma de *P.aeruginosa* provee una gran cantidad de proteínas que le permiten sobrevivir en ambientes en los cuales otras bacterias no podrían sobrevivir. Algunas moléculas del sistema inmune innato (lactoferrina, péptidos antimicrobianos, anticuerpos, elastasa neutrofilica, intermediadores reactivos de oxígeno previenen la colonización del tracto respiratorio por estos gérmenes.

Una vez un organismo puede evadir la barrera muco-ciliar, debe adaptarse al medio, competir por el hierro y combatir las células profesionales fagocíticas y el complemento. Los apéndices de superficie de las *Pseudomonas aeruginosa* tales como el flagelo y los pilis son altamente inmunogénicos, así que los mutantes que carecen de estas estructuras pueden persistir al no despertar una respuesta inmune tan agresiva.

### Factores bacterianos:

Componentes de la superficie: *P.aeruginosa* expresa un limitado número de pilis polares los cuales están involucrados en la adhesión a células eucarióticas. Se unen al GalNac $\beta$ 1-4gal, que activa el factor de necrosis kB, un gen pro inflamatorio, que se expresa a través de un complejo receptor que incluye GM1 y el TLR2.

*P.aeruginosa* también produce flagelos polares, los cuales le dan una motilidad crítica. Los flagelos están envueltos en los estadios iniciales de la infección pulmonar y activan la IL-8 por unión del TLR5 con la superficie apical de las células del tracto respiratorio. Después del periodo de colonización, la expresión de flagelos se apaga y coincide con la expresión de genes envueltos en la producción de biofilms.

Sistema de secreción tipo III. *P.aeruginosa* codifica un sistema de secreción tipo III que es un mayor determinante de virulencia y le permite a la bacteria inyectar toxinas a la célula hospedera. El sistema de secreción tipo III está asociado con infecciones agudas invasivas y requiere que las bacterias se encuentren asociadas a las células eucarióticas por medio de pilis.

El sistema es activado en contacto con la membrana celular de las células eucarióticas e interfiere con la señal de transducción, resultando en la muerte celular.

Varios modelos animales han demostrado la importancia de las proteínas de secreción tipo III en las infecciones agudas por *P.aeruginosa*. La neutralización de las proteínas de secreción tipo III ha demostrado que previene el shock séptico y mejora la sobrevivencia. En un modelo murino de neumonía la administración intravenosa de anticuerpos policlonales contra la proteína PcrV (una proteína envuelta en la toxina de traslocación tipo III), resultando en la completa supervivencia de los animales. Estudios complementarios en modelos de conejo de *P.aeruginosa* en los cuales se indujo el shock séptico asociado con daño pulmonar mostró que el tratamiento con anti PcrV redujo el daño pulmonar, la bacteremia y los niveles de TNF- $\alpha$  comparado con animales tratados con IgG.

### ***Burkholderia cepacia complex:***

*B.cepacia* fue descrita como un patógeno importante en pacientes con fibrosis quística desde 1984. Los estudios subsecuentes han mostrado que *B.cepacia* incluye al menos 9 genomovares, o especies genómicas referidas como *B.cepacia* complex.

Aunque sólo un 3% de los pacientes americanos con FQ y un 15% de los pacientes canadienses están colonizados con *B.cepacia*, las repercusiones de la infección son extensas. En los pacientes con Fibrosis quística, la infección con *Burkholderia cepacia* complex está asociada con altas tasas de morbilidad y mortalidad. Cerca del 20% de los pacientes colonizados con *Burkholderia cepacia*, desarrolla el "Síndrome cepacia". Estos pacientes

experimentan un rápido declive en su función pulmonar, bacteremia frecuente y por último la muerte debido a falla pulmonar. Otra preocupación adicional es la transmisión persona a persona de cepas de *B.cepacia* complex. Esto se ha visto en pacientes con FQ que frecuentan los mismos centros regionales. La infección con *B.cepacia* complex puede traer consecuencias devastadoras para los pacientes con FQ, son excluidos de eventos y conferencias científicas y rechazados como posibles receptores de trasplantes en muchos centros de FQ. Por tanto la identificación de *B.cepacia* complex de especímenes de pacientes con FQ, debe ser realizada como suma eficacia.

Desafortunadamente la diversidad del complejo *B.cepacia* ha hecho difícil su identificación. Los genomovares son organismos que son genéticamente distintos pero que son difíciles de distinguir fenotípicamente y por tanto pueden ser diferenciados sólo por pruebas moleculares. Aunque los genomovares I al VIII han sido aislados de los pulmones de pacientes con FQ, es interesante que sólo *B.multivorans* (genomovar II) y *Burkholderia cenocepacia* constituyen el 85% de los aislamientos de *B.cepacia* complex recuperados de pacientes con FQ. Adicional a esto, *B.cenocepacia* expresa una rara adhesina llamada pilina cable, la cual está asociada con la transmisión y se ha visto extendida a nivel continental.

TABLE 2. *B. cepacia* complex

Genomovar	Species designation	Role in CF lung disease
I	<i>B. cepacia</i>	Unlikely
II	<i>B. multivorans</i>	Proven
III	<i>B. cenocepacia</i>	Proven
IV	<i>B. stabilis</i>	Unlikely
V	<i>B. vietnamiensis</i>	Unlikely
VI	Unnamed	Unlikely
VII	<i>B. ambifaria</i>	Unlikely
VIII	<i>B. anthina</i>	Unlikely
IX	<i>B. pyrocinia</i>	Unknown

Un pobre pronóstico post trasplante está también asociado con la infección por *B.cepacia*. Los datos sugieren que sólo los pacientes portadores de *B.cenocepacia* genomovar III deberían ser excluidos de los trasplantes pulmonares.

El aislamiento de *B.cepacia* complex de secreciones respiratorias de pacientes con Fibrosis quística ha mejorado con el uso de medios selectivos. Tres medios:

*Pseudomonas cepacia* agar (PC) Base oxidativa-fermentativa, polimixina B, bacitracina y lactosa (OFPBL) y Agar selectivo de *B.cepacia* (BCSA) son usados para recuperar *B.cepacia* de muestras respiratorias de pacientes con FQ.

Estos medios inhiben el crecimiento de otros patógenos acompañantes como *P.aeruginosa*, los cuales crecen más rápidamente y en mayor cantidad que

*B.cepacia* y por tanto pueden enmascarar su presencia. Un análisis multicéntrico demostró una aumentada sensibilidad y especificidad del medio BCSA sobre los medios PC y OFPBL, por tanto el BCSA es el medio recomendado para el aislamiento del complejo *B.cepacia*.

Una vez aislado, *B.cepacia* complex posee el problema de una identificación confiable. En adición al desafío de distinguir entre genomovares, la diferenciación debería ser hecha entre el complejo *B.cepacia* y otros microorganismos fenotípicamente similares tales como *B.glabrii*, *Ralstonia spp* y *Pandoraea spp*.

Aunque estos microorganismos han sido aislados en cultivos de especímenes respiratorios de pacientes con fibrosis quística, al presente, ningún dato apoya su rol como patógenos pulmonares en esta población de pacientes.

Los esquemas de identificación típicos para el complejo *B.cepacia* incluyen el uso de medios selectivos y métodos de identificación comercial. El crecimiento sobre el agar BCSA no debe ser usado como identificación definitiva del complejo *B.cepacia*. Sin embargo el uso de este medio provee un primer screening para la búsqueda de estos microorganismos en muestras respiratorias de pacientes con FQ.

La identificación definitiva de los genomovares de *B.cepacia* está basada en métodos moleculares. La diferenciación de *B.cepacia* de otros microorganismos similares se lleva a cabo gracias al análisis de proteínas totales, ácidos grasos volátiles o análisis del RNA 16s.

El complejo *B.cepacia* es comúnmente resistente a los agentes antimicrobianos, incluyendo cefalosporinas y aminoglicósidos, por tanto hace el tratamiento un completo desafío. La resistencia de alto nivel a múltiples antibióticos se debe a una gran mezcla de mecanismos incluyendo permeabilidad selectiva de la pared celular, alteración del blanco, inactivación enzimática de los antibióticos y sistema de bombas de expulsión.

### ***Stenotrophomonas y Alcaligenes spp***

*S.maltophilia* y *Alcaligenes spp* están incrementando en frecuencia, principalmente en la población adulta con FQ. Sin embargo, el rol de estos agentes en la infección pulmonar no ha sido determinado por estudios de casos y controles como se ha hecho con *B.cepacia complex*. La identificación de *S.maltophilia* y *Alcaligenes spp* aislados de especímenes respiratorios de pacientes con FQ pueden ser problemático. Varios estudios han demostrado que *S.maltophilia* y *Alcaligenes spp* pueden ser falsamente identificados por laboratorios clínicos como *B.cepacia complex* y viceversa. La identificación es parcialmente complicada por el crecimiento de algunas *S.maltophilia* y *Alcaligenes spp* en medios selectivos para *B.cepacia*. Similar a *B.cepacia*, *S.maltophilia* y *Alcaligenes* son frecuentemente resistentes a

una amplia variedad de agentes antimicrobianos. Las pruebas de susceptibilidad deben ser efectuadas por MIC ya que con el método de difusión de discos se pueden presentar errores mayores si se toman los puntos de corte para *P.aeruginosa*.

### ***Haemophilus influenzae:***

*H.influenzae* es el tercer germen aislado con más frecuencia del tracto respiratorio de pacientes con FQ. Este organismo es típicamente recuperado de niños y adultos con FQ. La inhabilidad para detectar *H.influenzae* en adultos puede ser explicada por que el microorganismo es enmascarado por *P.aeruginosa*. Tres estrategias para el crecimiento de *H.influenzae* de especímenes respiratorios de pacientes con FQ se han propuesto: Uso de agar chocolate suplementado con Bacitracina, incubación de placas anaerobias ó el empleo de cultivos cuantitativos.

### ***Aspergillus spp y otros hongos:***

Los hongos filamentosos son frecuentemente recuperados de especímenes respiratorios de pacientes con Fibrosis quística, especialmente con el uso incrementado de agares selectivos para *B.cepacia* los cuales apoyan el crecimiento fúngico. Solamente *Aspergillus spp* ha sido reconocido estando asociado con síntomas pulmonares en pacientes con FQ. Los microorganismos de este género están asociados con una entidad llamada Aspergilosis bronco pulmonar alérgica. El diagnóstico de esta entidad está basado en criterio clínico más que en la recuperación del microorganismo. Los pacientes pueden portar *Aspergillus spp* sin tener este síndrome. Por tanto la documentación de la presencia de estos hongos filamentosos en esta población de pacientes tiene valor limitado.

### ***Mycobacterium spp***

*M.tuberculosis* es raramente recuperado de pacientes con FQ, y esta población de pacientes no parece tener un factor de riesgo adicional para la infección por este microorganismo. Sin embargo algunos reportes sugieren que MAC y especies de *Mycobacterias* de crecimiento rápido pueden ser recuperadas de hasta un 20% de pacientes con Fibrosis quística. Para asegurar la recuperación de micobacterias atípicas en muestras de pacientes con Fibrosis quística, se necesitan estrictas medidas de decontaminación para evitar el crecimiento de *P.aeruginosa*.

El tratamiento secuencial de las muestras respiratorias con el método Standard del N-acetyl-cisteína seguido por el tratamiento con ácido oxálico ha mostrado incrementar significativamente la tasa de recuperación de micobacterias no tuberculosas reduciendo el sobrecrecimiento de

*P.aeruginosa*. Gracias al uso de esta técnica, un estudio multicéntrico de prevalencia mostró que el 13% de los pacientes con fibrosis quística tuvieron cultivos positivos para micobacterias no tuberculosas. Los pacientes con cargas bacterianas muy altas, reveladas por coloraciones o múltiples cultivos positivos, tuvieron cambios importantes en las pruebas radiológicas

### **Infecciones virales:**

Se ha reportado que el virus de la influenza y el virus sincitial respiratorio están asociados con exacerbaciones pulmonares de la FQ. Estudios de la enfermedad viral en pacientes con FQ dependen de la serología o del cultivo viral. Hay una Se ha visto una tendencia a solicitar más serologías que cultivos virales ya que los cultivos virales tienden a ser menos positivos para los pacientes con FQ que para los pacientes sin ella. Si las nuevas drogas antivirales contra el virus de la influenza son usadas en una manera costo efectivo en esta población de pacientes, la detección de antígenos o la amplificación molecular deberán usarse.

La realización de estos dos test, no ha sido muy bien documentada en esta población de pacientes.

## CONSEJOS PRACTICOS PARA EL DIAGNOSTICO MICROBIOLOGICO EN PACIENTES CON FQ

Con el requerimiento de al menos 2 medios selectivos (agar manitol salino para *S.aureus* y BCSA para *B.cepacia*) en adición con toda la batería necesaria para la identificación y sensibilidad, el análisis microbiológico de las muestras respiratorias en pacientes con fibrosis quística se hace muy dispendioso y costoso.

Estrategias:

- Eliminar las coloraciones de gram de rutina para cultivos respiratorios de pacientes con fibrosis quística, a menos los que hayan recibido trasplante de pulmón, en estos pacientes el resultado del gram predice con alta confiabilidad el resultado del cultivo.
- Limitar la profundidad en el análisis microbiológico de las muestras respiratorias de pacientes con fibrosis quística. Cultivos con identificación completa y sensibilidad de todos los gérmenes deben llevarse a cabo una vez cada tres meses para los pacientes de consulta externa. La misma estrategia puede ser usada para los pacientes hospitalizados, los cultivos iniciales deben llevar identificación completa y sensibilidad, pero los siguientes pueden ser vistos de una manera más cualitativa.
- La identificación de los hongos recuperados de pacientes con fibrosis quística se debe realizar una vez por año. Muchos de esos pacientes tienen colonización a largo plazo con *Aspergillus spp* y la identificación repetitiva no tiene valor agregado.
- Una prueba de susceptibilidad completa para *S.aureus* debe realizarse una vez por año ó en su defecto realizar cada tres meses, test presuntivo de resistencia a metilicina utilizando el método del agar suplementado con oxacilina.
- Las pruebas de susceptibilidad para *P.aeruginosa* deben realizarse por el método de difusión de disco, al menos cada tres meses, la misma estrategia es usada para aislamientos de *Acinetobacter spp*, *B.cepacia* complex y organismos similares.

## CONCLUSIONES

1. La fibrosis quística es una enfermedad silenciosa y devastadora, los servicios diagnósticos (imagenología y laboratorio de análisis) deben ser muy cuidadosos en el procesamiento de muestras respiratorias de los pacientes con FQ para detectar anomalías que puedan orientar al clínico en la búsqueda del agente causal.+
2. En nuestra experiencia clínica, los agentes etiológicos mayormente involucrados en procesos infecciosos de los pacientes con FQ son en su orden: *S.aureus*, *P.aeruginosa* y *Acinetobacter spp* lo cual confirma los datos arrojados por los estudios de prevalencia llevados a cabo a nivel mundial.
3. Es muy importante concientizar al cuerpo médico sobre la estandarización en las pruebas diagnósticas practicadas a pacientes con Fibrosis quística. NO vale la pena realizar exámenes de rutina que siempre ofrecerán los mismos resultados sin variaciones trascendentales. Se sugieren cultivos con intervalos de 3 meses y la rotación de los antibióticos para evitar las resistencias.
4. El manejo de los pacientes con FQ debe ser integral, ya que debe brindarse apoyo y orientación a los familiares para que participen activamente del proceso de recuperación de estos sujetos.
5. Deben continuarse los trabajos de investigación sobre el tema Fibrosis quística, que aporten datos novedosos en cuanto a diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

## BIBLIOGRAFIA

1. [Beringer P, Huynh KM, Kriengkauykiat J, Bi L, Hoem N, Louie S, Han E, Nguyen T, Hsu D, Rao PA, Shapiro B, Gill M.](#) "bioavailability and intracellular pharmacokinetics of azithromycin in patients with cystic fibrosis." *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Dec; 49(12):5013-7.
2. [Blumer JL, Saiman L, Konstan MW, Melnick D.](#) "The efficacy and safety of meropenem and tobramycin vs ceftazidime and tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis" *Chest.* 2005 Oct; 128(4):2336-46.
3. [Kasiakou SK, Michalopoulos A, Soteriades ES, Samonis G, Sermaides GJ, Falagas ME.](#) "Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis." *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Aug;49(8):3136-46
4. [Miller MB, Gilligan PH.](#) "Laboratory aspects of management of chronic pulmonary infections in patients with cystic fibrosis." *J Clin Microbiol.* 2003 Sep;41(9):4009-15
5. [Zuckerman JB, Seder DB.](#) "Infection control practice in cystic fibrosis centers." *Clin Chest Med.* 2007 Jun; 28(2):381-404.
6. [Ratjen F, Rietschel E, Kasel D, Schwiertz R, Starke K, Beier H, van Koningsbruggen S, Grasemann H.](#) "Pharmacokinetics of inhaled colistin in patients with cystic fibrosis" *J Antimicrob Chemother.* 2006 Feb; 57(2):306-11.
7. [Texereau J, Jamal D, Choukroun G, Burgel PR, Diehl JL, Rabbat A, Loirat P, Parrot A, Duguet A, Coste J, Dusser D, Hubert D, Mira JP.](#) "Determinants of mortality for adults with cystic fibrosis admitted in Intensive Care Unit: a multicenter study." *Respir Res.* 2006 Jan 26; 7:14.
8. [Davis PB.](#) "Cystic fibrosis since 1938" *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Mar 1;173(5):475-82
9. [Costa M, Potvin S, Berthiaume Y, Gauthier L, Jeanneret A, Lavoie A, Levesque R, Chiasson J, Rabasa-Lhoret R.](#) "Diabetes: a major comorbidity of cystic fibrosis." *Diabetes Metab.* 2005 Jun; 31(3 Pt 1):221-32.
10. [Sadikot RT, Blackwell TS, Christman JW, Prince AS.](#) "Pathogen-host interactions in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia." *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Jun 1;171(11):1209-23