

Lactante de 15 meses con broncoespasmos de repetición

A. B. Ariza Jiménez¹, G. Moreno Muñoz², J. M. Ledesma Albarrán³

¹MIR-Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Málaga. España.

²Pediatra. Tutora de MIR-Pediatría. CS Puerto de la Torre. Málaga. España.

³Pediatra. Tutora de MIR-Pediatría. CS Delicias. Málaga. España.

PUNTOS CLAVE

- Un niño con broncoespasmos repetidos y mala respuesta al tratamiento con broncodilatadores debe hacernos sospechar una patología de base.
- La fibrosis quística es un fenotipo clínico que puede o no presentar la mutación característica, por lo que hay que estar atentos a pesar de tener un *screening* negativo.
- La fibrosis quística es la enfermedad hereditaria grave más frecuente de la raza blanca, donde la morbilidad y la mortalidad vienen condicionados especialmente por la afectación pulmonar.
- El diagnóstico temprano mejora el pronóstico y la supervivencia; un 30% de los niños son diagnosticados tardíamente debido a las diferencias autonómicas de cribado neonatal.
- Las enfermedades respiratorias son la manifestación más frecuente de la enfermedad.
- Un niño sano con pruebas positivas no es un enfermo, pero requiere seguimiento.
- Mantener el estado nutricional adecuado es el pilar fundamental del tratamiento, por lo que es muy importante la educación nutricional de los padres desde el diagnóstico.

CASO CLÍNICO

Niña de un año de edad que acudió a consulta por mala ingesta alimentaria habitual, en cantidad y calidad, tos intensa, escasa mucosidad blanquecina y cierta dificultad respiratoria. En las últimas tres semanas había

iniciado un cuadro de deposiciones diarreicas en número de tres-cuatro al día sin productos patológicos. Desde los cuatro meses de vida presentaba broncoespasmos de repetición desencadenados por infecciones virales de difícil control con broncodilatadores y corticoides inhalados. Dada la mala respuesta al tratamiento se decide ampliar el estudio.

Antecedentes

- **Antecedentes clínicos:** bronquiolitis, hiperreactividad bronquial, dermatitis atópica y retraso ponderoestatural.
- **Antecedentes familiares:** hermano varón asmático.

Exploración física

Buen estado general. Bien hidratada y perfundida. Escaso panículo adiposo. Peso 7,5 kg. (percentil 2 [p2]), talla 78 cm (p92). No presentaba taquipnea, distrés ni tiraje. En la auscultación pulmonar destacaba una discreta hipoventilación en la base pulmonar izquierda y crepitanes en el campo pulmonar derecho. La faringe estaba hiperémica con mucosidad abundante en el *cavum*. El abdomen era blando y depresible, sin masas ni megalias y con dolor difuso a la palpación.

Pruebas complementarias

Pruebas realizadas en el centro de salud

- Hemograma, perfil lipídico y hepático, proteínas totales, albúmina, proteína C reactiva, glucemia, creatinina e iones dentro de los valores normales.
- Análisis de heces de 24 horas mediante espectroscopia de reflectancia en infrarrojo cercano: Grasas

27,4 g (valor normal [VN] <3 g), nitrógeno 5,3 g (VN <0,65 g).

- Radiografía de tórax: engrosamiento peribronquial parahiliar bilateral, con algunas atelectasias laminares por tapones de moco. Sin condensaciones.
- Test del sudor positivo. Conductividad 115 mEq/l.

Pruebas realizadas en el hospital

- Genética: mutación *F508del* en homocigosis.
- Tomografía computarizada torácica: Bhalla 24 (Bhalla es la escala para medir la afectación pulmonar en fibrosis quística. La puntuación consiste en restarle a 25 los puntos de las lesiones presentes en la TC, siendo por tanto más grave aquellas con un Bhalla menor) (Tabla 1)¹.
- Inmunoglobulinas normales.
- Prueba de radioalergosorbencia (RAST): negativa para *Aspergillus*.
- Cultivo de exudado faringoamigdal: flora normal.

Evolución

Las pruebas realizadas confirmaron el diagnóstico de fibrosis quística asociada a insuficiencia pancreática y hepatopatía leve. Tras iniciar tratamiento con ácido urso-

deoxicólico, suplementación alimenticia, profilaxis anti-biótica y fisioterapia respiratoria, la paciente presentó una mejoría importante, aumentando la velocidad de crecimiento a 1 cm/mes. Desde el diagnóstico, la paciente se ha colonizado por *Pseudomonas aeruginosa* en dos ocasiones, con buena respuesta al tratamiento.

DISCUSIÓN

La causa más frecuente de broncoespasmos en el lactante son los virus (virus respiratorio sincitial [VRS] y rinovirus). Sin embargo, en ocasiones pueden deberse a otras enfermedades con las que debemos plantear el diagnóstico diferencial.

La fibrosis quística es un fenotipo clínico caracterizado por uno o más de los siguientes signos clínicos: inflamación respiratoria crónica, infección por organismos típicos (tales como *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa*), insuficiencia pancreática, sinusitis grave, pólipos nasales, cirrosis biliar y electrolitos de sudor aumentados. Se corresponde en la gran mayoría de los casos con la mutación genética autosómica recesiva del brazo largo del cromosoma 7, que codifica la proteína reguladora del intercambio de cloro, controlado por

Tabla 1. Escala para medir la afectación pulmonar en la fibrosis quística

Score	0	1	2	3
Gravedad bronquiectasias	Ausente	Media (diámetro luz discretamente mayor que arteria adyacente)	Moderada (luz 2-3 veces mayor que diámetro arteria)	Grave (luz >3 veces mayor que diámetro de arteria)
Engrosamiento peribronquial	Ausente	Medio (engrosamiento pared igual al diámetro del vaso adyacente)	Moderado (engrosamiento pared 1-2 veces diámetro vaso)	Grave (engrosamiento pared >2 veces diámetro vaso)
Extensión bronquiectasias (n.º de segmentos)	Ausente	1 a 5	6 a 9	>9
Extensión tapones mucosos (n.º de segmentos)	Ausente	1 a 5	6 a 9	>9
Saculaciones o abscesos (n.º de segmentos)	Ausente	1 a 5	6 a 9	>9
Generaciones de divisiones bronquiales implicadas (bronquiectasias/tapones)	Ausente	>4. ^a GE	>5. ^a GE	>6. ^a GE
Número de bullas	Ausente	Unilateral (<4)	Bilateral (<4)	>4
Enfisema (n.º de segmentos)	Ausente	1 a 5	>5	–
Atelectasias/consolidaciones	Ausente	Subsegmentarias	Segmentarias/lobares	–

GE: generaciones.

Modificado de Bhalla M, Tircios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. Radiology. 1991;179(3):783-8.

AMPC en las membranas (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* [CFTR])². La imposibilidad para realizar el transporte de cloro conlleva una secreción inadecuada de líquido, una inadecuada hidratación de las macromoléculas y la alteración de las propiedades físico-químicas de las secreciones de los órganos afectados, que se espesan obstruyendo sus conductos; no es, sin embargo, esta su única etiología, ya que en una minoría de pacientes se ha comprobado que existe una hiperabsorción de sodio activa asociada a la absorción de agua y deshidratación en la superficie de la vía aérea, presentando CFTR normal.

Manifestaciones clínicas

La presentación de la fibrosis quística varía en cada paciente y debemos estar atentos en la consulta de Atención Primaria para captar los síntomas de alarma.

Algunas complicaciones frecuentes de esta enfermedad, por su fisiopatogenia, son el reflujo gastroesofágico, la bronquiolitis positiva para VRS, las atelectasias, la aspergilosis, el *cor pulmonale*, el neumotórax, el neumomediastino, la insuficiencia respiratoria y la hemoptisis por infección pulmonar crónica.

En la [Tabla 2](#) se exponen las manifestaciones clínicas más frecuentes en cada tramo de edad.

Diagnóstico

Cribado neonatal

Debido a que la tripsina se eleva en sangre en neonatos con fibrosis quística, se ha establecido como método de cribado los niveles de tripsina inmunorreactiva (TIR) en la prueba del talón a los 3-5 días de vida⁴. Aquellos que resulten positivos (TIR > 60) deben repetirse a los 25-40 días de vida y, en caso de resultar positivos de nuevo (TIR > 40), deben confirmarse mediante el test del sudor. Si este resulta positivo, se procederá al estudio de las mutaciones genéticas más frecuentes. Los falsos positivos de esta determinación pueden deberse a la raza, el estado de portador o el nivel de salud perinatal. En cuanto a los falsos negativos, el 1-5% se ve influido por la edad de realización de la prueba y por la presencia de íleo meconial.

Este cribado está disponible mediante recogida de sangre en papel secante en Madrid, Castilla y León, Murcia, Aragón, País Vasco, Cataluña, Baleares, La Rioja y Andalucía, en la maternidad, y en Canarias, Galicia y Extre-

madura en Atención Primaria en los primeros 3-5 días de vida⁵.

Test del sudor^{6,7}

Mide la concentración de cloruro en el sudor. Se precisen dos determinaciones positivas y descartar otras patologías que puedan positivar la prueba, tales como insuficiencia suprarrenal, anorexia nerviosa, hipoparatiroidismo, hipotiroidismo, diabetes insípida nefrogénica y síndrome nefrótico.

Se establece el diagnóstico de **fibrosis quística clásica** en presencia de al menos una característica fenotípica (enfermedad sinopulmonar crónica, alteraciones digestivas y nutricionales, síndromes de pérdida de sal, ausencia bilateral de conductos deferentes), junto con una concentración de cloro en sudor >60 mmol/l. En estos pacientes, generalmente se detectan dos mutaciones causantes de enfermedad en el gen *CFTR*, pueden tener o no insuficiencia pancreática y su evolución clínica es variable. Se establece el diagnóstico de **fibrosis quística no clásica o atípica** si se halla al menos una de las características fenotípicas y la prueba del sudor con resultado *borderline* (cloro 30-60 mmol/l) junto con la detección de dos mutaciones y/o una diferencia de potencial nasal (DPN) alterado. Estos pacientes suelen tener suficiencia pancreática y enfermedad pulmonar más leve que los que sufren una clásica, y la afección clínica puede ser de uno o varios órganos⁸.

Diferencia del potencial nasal transepitelial

En fibrosis quística será más negativa: la composición electrolítica del líquido periepitelial viene determinada por la capacidad de las células epiteliales de transportar iones, como el cloro y el sodio, generando una diferencia de potencial transepitelial que puede medirse *in vivo* en la mucosa nasal⁴. La medición de este potencial permite establecer un patrón de anormalidad en pacientes con fibrosis quística, como consecuencia del aumento en la reabsorción de sodio que lo hace más electronegativo (media de DPN en la FQ-46mv frente a DPN en la población sana-19mv).

Estudio genético

Para el diagnóstico se requiere la demostración de la existencia de una mutación causante de alguno de los mecanismos básicos que alteran la función de la CRTF en ambos alelos del cromosoma 7 (dos mutaciones en to-

Tabla 2. Manifestación de fibrosis quística por grupo etario³

Grupo etario	Dolencia manifestada
Prenatal	<ul style="list-style-type: none"> Muestreo de vello coriónico Diagnóstico por ultrasonido de perforación intestinal¹ Intestino hiperecogénico fetal²
Al momento o después de nacer	<ul style="list-style-type: none"> Obstrucción intestinal (ileo meconial¹, atresia intestinal) Enfermedad hemorrágica del recién nacido Ictericia prolongada Exploración médica (basada en la población o hermano afectado de forma previa)
Lactancia y niñez	<ul style="list-style-type: none"> Infecciones respiratorias recurrentes Diarrea y un retardo en el desarrollo³ Prolapso rectal⁴ Pólipos nasales⁵ Pancreatitis aguda (habitualmente pacientes pancreáticos suficientes) Hipertensión portal y hemorragia varicosa⁶ Síndrome de pseudo-Bartter, alteración de electrolitos Hipoproteinemia y edema Exploración debida a diagnóstico de fibrosis quística en un hermano/pariente
Adolescencia y vida adulta	<ul style="list-style-type: none"> Infecciones respiratorias recurrentes Asma atípica Bronquiectasias Infertilidad masculina (ausencia bilateral congénita del conducto deferente) Alteración de electrolitos/agotamiento por calor Infección micobacteriana atípica Pancreatitis aguda (habitualmente pacientes pancreáticos suficientes) Exploración debida a diagnóstico en pariente afectado Hipertensión portal y hemorragia varicosa

¹Observar que el íleo meconial podría observarse en lactantes suficientes pancreáticos con fibrosis quística, al igual que de forma rara en aquellos sin fibrosis quística.

²La mayoría de los fetos con intestino hiperecogénico es normal, cerca del 6% tiene una trisomía, y el 4%, fibrosis quística.

³Observar que hasta el 15% podría ser suficiente pancreático, al menos al diagnóstico; el crecimiento no excluye la fibrosis quística.

⁴Uno de cada seis casos de prolapso rectal se debe a fibrosis quística, si se excluyen anomalías anatómicas obvias.

⁵A diferencia de los adultos, en los que el asma sensible a ácido acetilsalicílico se asocia habitualmente con pólipos, los niños con pólipos tienen casi invariablemente fibrosis quística.

⁶La manifestación con falla hepatocelular es muy rara.

tal)⁹. La existencia de una sola mutación los convierte en portadores pero no en enfermos. Las clases de mutaciones son:

- Clase I. No hay síntesis de proteína: *G542X*.
- Clase II. Bloqueo de la correcta traducción y alteración de su localización en el aparato de Golgi, como resultado es retenida en el retículo endoplásmico y eventualmente degradada por los mecanismos de control de calidad: *ΔF508*, *N1303K*.
- Clase III. Proteínas mutadas incapaces de abrirse al estímulo del AMPc: *G551D*.
- Clase IV. Afecta a la conductancia del cloro, no lo reconoce: *R117H*, *R334W*.
- Clase V. Reducidos niveles de proteína: *A455E*.

Las mutaciones I, II y III están asociadas a insuficiencia pancreática, en la IV tiene reducido el flujo a través del canal; pero hay suficiente actividad residual como para dar un fenotipo de suficiencia pancreática.

Las mutaciones *ΔF508* y *G542X* son las que se han detectado con mayor frecuencia en nuestro medio en un 58%.

En caso de pruebas positivas y niño sin síntomas no se considera afecto de la enfermedad, pero implica la necesidad de un seguimiento.

Seguimiento y evolución

- Exploración clínica: se debe comprobar el incremento estaturoponderal y examinar los síntomas respiratorios y/o la presencia de acropaquias.

- Pruebas de imagen torácicas: radiografía al diagnóstico y TC anual. La frecuencia de realización dependerá de la clínica y los hallazgos.
- Determinación de elastasa fecal en visitas a Gastroenterología para establecer insuficiencia pancreática en caso de tenerla (insuficiencia pancreática = elastasa <100).
- Espirometría en cada visita al Servicio de Neumología (aproximadamente cada tres meses) por el deterioro funcional respiratorio que conlleva (el volumen espiratorio forzado en un segundo [FEV₁] es el mayor predictor pronóstico).
- Cultivo de esputo o exudado faringoamigdalario en caso de no tener capacidad para expectorar cada 1-2 meses y en infecciones agudas.⁷

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con fibrosis quística debe ser multidisciplinario, incluye al neumólogo, al gastroenterólogo, al fisioterapeuta, al nutricionista, al psicólogo y al pediatra de Atención Primaria, todos profesionales importantes en su seguimiento⁶.

Tratamiento respiratorio

Engloba las siguientes terapias:

- Antibióticos: rara vez se conseguirá erradicar los gérmenes, por lo que su función será controlar la infección y no curar. El tratamiento a elegir dependerá del germen y su sensibilidad. (*P. Aeruginosa*: cefalosporina de tercera generación y aminoglucósido. En caso de resistencia a cefalosporina se usarán carbapenemas). En las exacerbaciones moderadas y graves se usará administración intravenosa en altas dosis durante 14-21 días, no es necesario el ingreso hospitalario. En las exacerbaciones leve-moderadas se usará la vía oral (ciprofloxacino, trimetopim-sulfametoxazol y cloramfenicol) e inhalada (colimicina, tobramicina), siendo esta última la vía de tratamiento de mantenimiento. La profilaxis de *S. aureus* es controvertida hoy día.
- Broncodilatadores: se utilizan antes de la fisioterapia y para el control de secreciones.
- Mucolíticos: la DN-asa reduce la viscoelasticidad del esputo y el suero salino hipertónico al 7% inhalado aumenta el líquido pericelular. Las terapias mucolíticas tradicionales como la acetilcisteína no son útiles.

- La amilorida inhalada cuatro veces al día antagoniza los canales de sodio y disminuye el declive de la función pulmonar.
- Antiinflamatorios, para contrarrestar la inflamación por la persistente infección bacteriana: la azitromicina, las estatinas y el metotrexato reducen las exacerbaciones respiratorias. También se usa el ibuprofeno. Los corticoides orales son útiles pero presentan muchos efectos secundarios.
- Fisioterapia respiratoria.

Tratamiento digestivo

Engloba las siguientes terapias:

- Suplementación enzimática pancreática: 500-2500 U lipasa/kg/comida (con aperitivos y *snacks* utilizar la mitad de la dosis). Nunca se debe sobrepasar las 10 000 U lipasa/kg/día o las 4000 U lipasa/g de ingesta grasa. En caso de no controlarse la esteatorrea, se intentará disminuir la acidez gástrica o aumentar la alcalinización duodenal.
- Vitaminas liposolubles: vitamina A 5000-10 000 U/día, D 400-800 U/día y E 50/200 U/día. La vitamina K será necesaria en caso de infecciones y antibióticos frecuentes o colestasis.
- Ácido ursodeoxicólico para fluidificar bilis en el caso de existir enfermedad hepática.
- Lavados con polietilenglicol en caso de obstrucción intestinal.
- Aporte calórico elevado (200% del recomendado en niños sanos: 20% proteínas, 50% hidratos de carbono y 30% grasas). Deben evitarse las restricciones de grasas.
- Suplementos nutricionales: se recomiendan en pacientes con infecciones recurrentes, insuficiencia respiratoria, percentiles <15 o disminución de la velocidad de crecimiento.

Terapia génica

En la actualidad se está investigando la modificación del curso de la enfermedad a través de correctores de las mutaciones: genisteína, aminoácido que reduce el bloqueo de transporte del cloro por el CFTR, modificadores del transporte iónico, y corrección del CFTR por clonación de su ADN complementario e introducción del mismo mediante liposomas o adenovirus en el organismo. Hasta el momento, los resultados obtenidos muestran correcciones transitorias de la mutación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology*. 1991;179(3):783-8.
2. Dickinson F, Batlle MC, Razón Behar R, Ramos Carpenter L, Pérez Monrás M. Caracterización epidemiológica de pacientes pediátricos con fibrosis quística. *Rev Cubana Pediatr*. 2005;77(2).
3. Asensio de la Cruz O, Bosque García M, de los Ríos Pérez A. Fibrosis quística y sus manifestaciones respiratorias. *Pediatr Integral*. 2012;16(2):156-69.
4. Martínez Calvo AV, Paz-Valiñas L, García-Vega FJ. Cribado neonatal de la fibrosis quística. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2004 [en línea] [consultado el 10/12/2012]. Disponible en: <http://www.sergas.es/cas/Servicios/docs/AvaliacionTecnoloxias/Fibr%20quística%20%20INF2004%2002.pdf>
5. Metabolopatías. Qué cribados neonatales se hacen en según qué comunidad autónoma española (encuesta 2010). El GIPI [en línea]. Disponible en: <https://spreadsheets.google.com/pub?key=0AsIjdw22PvEwdHQ4NUIZbjlqZThPdDBtMIQyYni3LWc&output=html>
6. Escobar Castro H, Sojo Aguirre A, Gil Ortega D, Nadal Ortega JM. Fibrosis quística. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. Madrid: SEGHNPAEP; 2010 [en línea] [acceso 10/12/2012]. Disponible en: <http://www.gastroinf.com/Protocolos%20SEGHNP>
7. Bush A. Diagnóstico de fibrosis quística: lo fácil, lo difícil, lo imposible. *Neumol Pediatr*. 2010;5:15-22.
8. Barrio Gómez de Agüero MI, García Hernández G, Gartner S, y Grupo de Trabajo de Fibrosis Quística. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:250-64.
9. Largo García I. Fibrosis Quística. *Rev Ped Elec*. 2009;6(1) [en línea]. Disponible en: http://www.revistapediatria.cl/vol6num1/pdf/2_FIBROSIS_QUISTICA.pdf