

Fibrosis quística del adulto

A. Padilla Galo, F.J. Carboneros de la Fuente, I. Gaspar García, J.J. Cebrián Gallardo

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética grave más frecuente en la raza blanca. Su primera descripción clínica fue realizada por Andersen en 1938⁽¹⁾, pero no fue hasta 1989 cuando el gen de la fibrosis quística fue identificado⁽²⁾.

La FQ es causada por la alteración de un único gen (el RTFQ, regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística) que se transmite según un patrón mendeliano autosómico recesivo. Su locus se encuentra, en la especie humana, en el brazo largo del cromosoma 7. El gen RTFQ se expresa específicamente en pulmón, páncreas, glándulas sudoríparas, hígado, glándulas salivales, conductos deferentes y colon, órganos afectados en la FQ. El RTFQ se comporta como un canal de cloro y las mutaciones de este gen dan lugar a un defecto en el transporte del cloro en las células epiteliales de los aparatos respiratorio, hepatobiliar, gastrointestinal, reproductor, páncreas y glándulas sudoríparas⁽³⁾. La importante morbimortalidad de esta enfermedad está relacionada fundamentalmente con la afectación pulmonar y sus complicaciones. Por otro lado, la prevalencia de la desnutrición en la FQ es elevada y el empeoramiento del estado de nutrición guarda una relación directa con el descenso de la función pulmonar. Se trata por tanto de una patología muy compleja que requiere ser abordada de forma integral en su tratamiento y

seguimiento. Por ello, es necesario que los pacientes sean atendidos en centros de referencia y por unidades multidisciplinarias⁽⁴⁾.

Los estudios epidemiológicos realizados en diferentes regiones de determinados países han mostrado resultados muy variables en la frecuencia de la enfermedad. Por otra parte, los estudios de detección neonatal tampoco han servido para conocer la incidencia real, presentando diferencias entre regiones de un mismo país, posiblemente debido a la distribución asimétrica del gen mutado en las distintas poblaciones⁽⁵⁾. Según lo reflejado en la mayoría de las publicaciones sobre FQ, su prevalencia en la población caucásica es de 1 en 2.500 individuos, siendo la frecuencia de portadores de 1 cada 25. Alrededor del 25-30% de la población puede ser portadora asintomática de la enfermedad.

En la población caucásica la mutación más frecuente en los pacientes con FQ es una pérdida de tres pares de bases del exón 10 del gen RTFQ (DF508). La mutación G542X, que es la más frecuente después de la DF508, es entre dos y tres veces más frecuente en España que en el resto de la población europea. La correlación entre genotipo y fenotipo es clara para la insuficiencia pancreática exocrina (IPE)⁽⁶⁾ y también se ha demostrado para el grado de severidad de la enfermedad pulmonar⁽⁷⁾ en adultos con FQ. Resumiendo, la FQ es

la enfermedad letal de herencia mendeliana recesiva más frecuente en la población caucásica, con una incidencia muy variable según cada región o país.

A lo largo de las últimas décadas se ha incrementado notablemente la supervivencia de las personas con FQ⁽⁸⁾. Esto se debe a múltiples factores, entre los que destacan: 1) la mejora del diagnóstico tanto en población pediátrica (por la mayor sensibilización y el despistaje neonatal), como adulta (con un mayor diagnóstico de formas leves); 2) el tratamiento integral en unidades de FQ; 3) los avances recientes en la terapia antibiótica (oral, inhalada e intravenosa) y en otros tratamientos crónicos para mantener la función pulmonar; 4) la incorporación de las enzimas pancreáticas "acidorresistentes" en los años 80, y 5) un correcto seguimiento nutricional⁽⁹⁾.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se trata de una enfermedad donde se produce una alteración de la función de las glándulas exocrinas y se puede presentar bajo diferentes formas clínicas, algunas de ellas estrechamente relacionadas con la edad del paciente.

Afectación respiratoria

Se pueden afectar todos los niveles de las vías respiratorias. Es la responsable de la mayor proporción de morbilidad en la FQ y, junto con la malabsorción, el modo más frecuente de presentación. La padecen más del 95% de los pacientes, aunque los grados de afectación son variables. Los cambios pulmonares más precoces son la hipertrofia de las glándulas bronquiales, seguida de taponamiento mucoso y obstrucción de las pequeñas vías respiratorias. Con el paso del tiempo y la infección posterior dará lugar a la formación de bronquiectasias que predominan en lóbulos superiores. Los tres gérmenes que colonizan con mayor frecuencia las vías aéreas de estos pacientes son: *S. aureus*, *H. influenzae* y *P. aeruginosa*. La afectación aguda y crónica del parénquima pulmonar produce pérdida de tejido, fibrosis extensa y cambios en la mecánica del pulmón y de las vías respiratorias. Las lesiones secundarias de la vascularización pul-

monar y de la bronquial en los pacientes con enfermedad avanzada pueden dar origen a hemoptisis. Cuando existe hipoxemia grave y obstrucción de las vías respiratorias, a menudo, se desarrolla hipertensión pulmonar, que produce insuficiencia ventricular derecha progresiva⁽¹⁰⁾.

Existen formas fenotípicas con poca o nula traducción clínica durante la infancia, que pueden manifestarse en la edad adulta⁽¹¹⁾. La FQ diagnosticada en la edad adulta difiere considerablemente de la forma de presentación en la infancia. Aproximadamente el 90% de los pacientes presentan clínica respiratoria con alteración de la función pulmonar leve-moderada o incluso normal, y tan sólo un 15% tienen insuficiencia pancreática. Aunque la mayoría de los pacientes presentan bronquiectasias difusas, la colonización bronquial crónica por *P. aeruginosa* es menos frecuente, predominando otros gérmenes, como *H. influenzae* y *S. aureus*. La aspergilosis broncopulmonar alérgica es una complicación frecuente de esta enfermedad, y puede ser el motivo de sospecha clínica en adultos⁽¹²⁾.

Afectación digestiva

Esta enfermedad afecta potencialmente a todos los órganos abdominales con función secretora. La insuficiencia pancreática que produce malabsorción de grasas y proteínas está presente en la mayoría de los casos (85%). Se suele manifestar con deposiciones abundantes, fétidas y con características grasas. En los pacientes con insuficiencia pancreática no tratada aparecen deficiencias de vitaminas liposolubles, carencia calórica, retraso del desarrollo y del crecimiento y otras manifestaciones, como prolapso rectal en niños. Aproximadamente, el 5% de los pacientes nacen con íleo meconial. Otras alteraciones son: reflujo gastroesofágico, pancreatitis aguda recurrente, enfermedad hepática (colestasis crónica, inflamación, fibrosis e incluso cirrosis), hipertensión portal, trastornos de las vías biliares extrahepáticas y la colopatía fibrosante⁽¹³⁾.

La malnutrición crónica y la falta de crecimiento son problemas reconocidos en la población de pacientes con FQ. El empeoramiento del estado de nutrición guarda una relación directa con el des-

censo de los parámetros de función pulmonar, y se comporta como un factor predictor de morbilidad e incluso de mortalidad en personas con FQ⁽¹⁴⁾. La interacción entre estos dos factores, nutrición y función pulmonar, posee gran relevancia porque, al descender de forma paralela, influirían sobre la calidad de vida y el pronóstico de supervivencia del paciente.

Afectación de senos paranasales

En casi la totalidad de los pacientes con FQ es posible demostrar opacificación de los senos paranasales en las radiografías y algunos tienen síntomas de sinusitis crónica. Otros problemas pueden ser: poliposis nasal, anosmia, cefaleas y complicaciones como el mucocele.

Alteraciones endocrino-metabólicas

La alteración de la función endocrina del páncreas es una manifestación tardía en el proceso de la enfermedad. La diabetes mellitus de estos enfermos no corresponde a ninguno de los clásicos tipos 1 y 2, y se denomina "diabetes mellitus relacionada con la fibrosis quística". Raramente conduce a cetoacidosis, por lo que suele ser asintomática en dos tercios de los pacientes en el momento del diagnóstico. Pueden desarrollar retinopatía, nefropatía y neuropatía⁽¹⁵⁾.

Afectación genitourinaria

El 95% de los varones no son fértiles debido a la azoospermia, por la ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes. La esterilidad masculina puede ser una forma de presentación en adultos jóvenes como manifestación única de la enfermedad, aun con prueba de sudor negativa.

Afectación de las glándulas sudoríparas

La pérdida crónica de sal por el sudor y otros fluidos puede producir una depleción electrolítica grave y un síndrome pseudo-Bartter. En épocas de calor, puede ocasionar deshidratación hiponatremica y alcalosis hipoclorémica grave, que requiera intervención inmediata. En ocasiones, puede ser la forma de debut de la enfermedad.

Alteración esquelética

La osteopenia y la osteoporosis son hallazgos frecuentes en los pacientes adultos con FQ. Otras alteraciones esqueléticas son el retraso en la edad ósea y la osteoartropatía hipertrófica.

Otras

Hipertrofia de glándulas salivales, hemorragias retinianas, etc.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico no es fácil y sigue siendo un tema de actualidad. Durante los últimos años se han modificado los criterios de diagnóstico, tanto los clínicos como los de laboratorio, incorporando nuevas pruebas diagnósticas y modificando el significado de las ya utilizadas (Figura 1 y Tabla I).

En el estudio y seguimiento de los pacientes con FQ es fundamental la detección de la desnutrición ya que la intervención nutricional podría, además de mejorar los parámetros nutricionales, enlentecer el descenso progresivo en la función pulmonar⁽¹⁶⁾. Como mínimo la historia clínica debe recoger, en adultos, el peso, el índice de masa corporal (IMC) y la pérdida de peso en el tiempo. Se recomienda utilizar como criterio absoluto de desnutrición valores de IMC < 18,5 kg/m²⁽⁹⁾.

CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

La medida de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) proporciona información adicional sobre el impacto de esta enfermedad que no se puede obtener mediante otras pruebas puramente somáticas, como las pruebas de función pulmonar o el estado nutricional. Además, es una herramienta útil para describir los resultados de una forma comprensible tanto para los profesionales de la salud como para el paciente y su familia. Algunos parámetros clínicos, como el FEV1 o el índice de masa corporal, tienen valor pronóstico sobre la morbilidad, pero son pobres predictores de la sensación de falta de bienestar. Para cuantificar todo esto es necesario un instrumento de medida válido y de confianza. En adultos con FQ se han em-

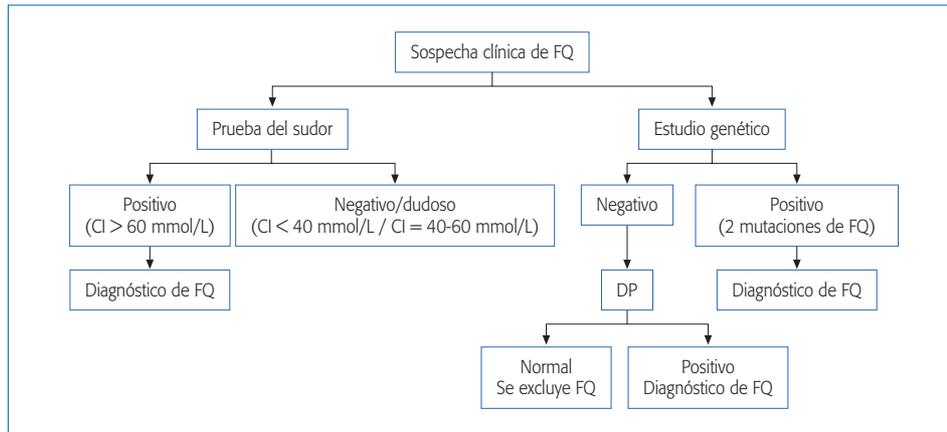


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de FQ. Tomada de: Maíz L, Baranda F, Coll R, et al. Normativa del diagnóstico y el tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística. Arch Bronconeumol 2001; 37: 316-24. DP: diferencia de potencial nasal.

Tabla I. Criterios de diagnóstico

Presencia de uno o más criterios clínicos

- Características fenotípicas: enfermedad respiratoria o digestiva compatible o ausencia bilateral de conductos deferentes
- Historia familiar de fibrosis quística (hermano o primo)
- Cribado neonatal positivo (elevación tripsinemia inmunorreactiva)

Una o más pruebas que evidencien disfunción de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana

- Concentración de cloro en el sudor > 60 mmol/L en dos ocasiones
- Detección de dos mutaciones de fibrosis quística
- Alteración de la diferencia del potencial nasal

Tomado de: Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. J Pediatr 1998; 132 (4): 589-95.

pleado cuestionarios, genéricos como el SF-36, si bien no parece discriminar bien entre los distintos grados de gravedad de la enfermedad ni detecta cambios en la CVRS cuando ésta progresa. El Cuestionario Respiratorio de St. George ha sido recientemente validado en español para población adulta con FQ⁽¹⁷⁾.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con FQ debe ser realizado en unidades especializadas por un equipo multidisciplinario que incluya neumólogos, especialistas en endocrino y nutrición, gastroenterólogos, rehabilitadores, fisioterapeutas, psicólogos, etc. El objetivo principal de abordaje de la afección respiratoria será intentar frenar el deterioro de la función respiratoria, controlar la clínica y facilitar el drenaje de secreciones. El trasplante pulmonar es la alternativa terapéutica en los pacientes con enfermedad pulmonar crónica en fase terminal⁽¹²⁾.

Tratamiento de la agudización (Tablas II y III)

Los antibióticos, facilitar la eliminación de las secreciones y el tratamiento del broncoespasmo asociado constituyen la base del tratamiento de las agudizaciones⁽¹⁸⁾. El objetivo del tratamiento antibiótico es volver a la situación basal clínica y funcional previa a la exacerbación. En la reagudización leve-moderada debe utilizarse la vía oral siempre que sea posible, con antibióticos de amplio espectro que cubran los gérmenes más comúnmente aislados en estos pacientes, habitualmente en ciclos de 14 días de duración. En la grave se requiere tratamiento intravenoso (i.v.) con uno o más fármacos según la sensibilidad del germen causante, a dosis altas durante 14 a 21 días para intentar con-

Tabla II. Tratamiento antibiótico en diferentes situaciones clínicas

Comentario	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Duración
Agudización			
Empírico, cubrir microorganismos previamente aislados. Modificar en función del cultivo de esputo			10-21 días (excepción con azitromicina que se recomienda durante 3 -5 días)
• Agudización leve:			
– <i>H. influenzae</i>	Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/8 h v.o.	Amoxicilina 1-2 g/8 h v.o. Ciprofloxacino 750 mg/12 h v.o. o azitromicina 500 mg/24 h v.o.	
– <i>S. aureus</i>	Cloxacilina 500-1.000 mg/6 h v.o.	Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/8 h v.o.	
– <i>Pseudomonas</i>	Ciprofloxacino 750 mg/12 h v.o.	Levofloxacino 750 mg/24 h v.o.	
• Agudización grave o sin respuesta a v.o.:			
– <i>H. influenzae</i>	Amoxicilina/clavulánico 1-2 g/8 h i.v.	Ceftriaxona 2 g/24 h i.v.	
– <i>Pseudomonas</i>	Ceftazidima 2 g/8 h i.v. + Amikacina 15-20 mg/kg/24 h i.v. + Tobramicina 5-10 mg/kg/24 h i.v. o amikacina 15-20 mg/kg/24 h i.v.	Imipenem 1 g/8 h o piperacilina/tazobactam 4 g/8 h o aztreonam 2 g/8 h o cefepime 2 g/8 h o meropenem 2 g/8 h o ciprofloxacino 400 mg/12 h i.v.***	
Colonización inicial			
– <i>Pseudomonas</i>	Ciprofloxacino 750 mg/12 h v.o. + Tobramicina 300 mg/12 h inhalado o colistimetato de sodio 1-2 mU/12 h** inhalado Continuar el antibiótico inhalado	Tratamiento i.v. con dos fármacos + Tobramicina 300 mg/12 h inhalado o colistimetato de sodio 1-2 mU/12 h** inhalado Continuar el antibiótico inhalado	3 semanas 3-12 meses
Infección bronquial crónica			
– <i>H. influenzae</i>	Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/8 h v.o.	Ciprofloxacino 750 mg/12 h v.o. o amoxicilina 1-2 g/8 h v.o. o	Prolongada, depende del control de la
– <i>S. aureus</i>	Cloxacilina 500-1.000 mg/6 h v.o.	Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/8 h v.o.	infección (mantener
– <i>Pseudomonas</i>	Tobramicina 300 mg/12 h inhalado en ciclos alternos de 28 días* o colistimetato de sodio 1-2 mU/12 h inhalado**		esputo mucoso)
– <i>Burkholderia cepacia</i>	Cotrimoxazol (160/800 mg) 1/12 h v.o.	Doxiciclina 100 mg/12 h v.o. o tobramicina 300 mg/12 h inhalado en ciclos alternos de 28 días*	
– <i>Stenotrophomonas</i>	Cotrimoxazol (160/800 mg) 1/12 h v.o.	Doxiciclina 100 mg/12 h v.o.	
<p>Los antibióticos referidos son los más utilizados, la selección de éstos, de otros o de sus combinaciones depende del microorganismo aislado y de su antibiograma. Las dosis referidas son las recomendadas en población adulta.</p> <p>*Valorar en casos de infección bronquial de difícil control administrar ciprofloxacino oral u otro antibiótico inhalado durante los periodos de descanso.</p> <p>**La dosis de colistimetato de sodio depende del tipo de nebulizador utilizado, un nebulizador con menor volumen residual como I-neb permite utilizar menor dosis (1 mU/12 h).</p> <p>***Es aconsejable reservar ciprofloxacino para su administración oral. Pueden utilizarse otras combinaciones dependiendo del antibiograma.</p> <p>v.o.: vía oral; i.v.: vía intravenosa.</p> <p>Tomada de: Vendrell M, De Gracia J, Oliveira C et al. Normativa SEPAR. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. Arch Bronconeumol 2008; 44 (11): 629-40.</p>			

Tabla III. Antibióticos en FQ. Vía de administración y dosis

		Pauta < 50 kg	Pauta > 50 kg
Ticarcilina	i.v.	200-300 mg/kg/día (3-4 dosis)	2-4 g/6-8 h
Piperacilina/tazobactam	i.v.	200-300 mg/kg/día (3-4 dosis)	2-4 g/6-8 h
Ticar/clavulánico	i.v. o i.m.	200-300 mg/kg/día (3-4 dosis)	3 g Ticar/4-8 h
Ceftazidima	i.v. o i.m.	100-150 mg/kg/día en 3 dosis	1-3 g/8 h
Cefepima	i.v. o i.m.	10-150 mg/kg/día en 3 dosis	1-3 g/8 h
Aztreonam	i.v. o i.m.	100-150 mg/kg/día (3-4 dosis)	1-3 g/8 h
Imipenem	i.v. o i.m.	40-60 mg/kg/día (3-4 dosis)	0,5-2 g/6-8 h
Meropenem	i.v.	40-60 mg/kg/día (3-4 dosis)	0,5-2 g/6-8 h
Tobramicina	i.v. o i.m.	3-10 mg/kg/día (1-3 dosis)	160 mg/8 h
	Inhalada	300 mg/12 h	300 mg/12 h
Amikacina	i.v. o i.m.	15-20 mg/kg/día (1-3 dosis)	0,5-1 g/12 h
Cloranfenicol	Oral o i.v.	70-100 mg/kg/día (en 4 dosis)	0,5-1 g/6-8 h
Rifampicina	Oral o i.v.	10-20 mg/kg/día	600 mg/24 h
Ciprofloxacino	Oral	20-30 mg/kg/día en 2 dosis	500-750 mg/12 h
	i.v.	15 mg/kg/día en 2 dosis	400 mg/8-12 h
Levofloxacino	Oral o i.v.		500 mg/12-24 h
Moxifloxacino	Oral o i.v.		400 mg/12-24 h
Doxiclina	Oral o i.v.	2-4 mg/kg/día en 1-2 dosis	100 mg/12 h
Minociclina	Oral o i.v.	4 mg/kg/día en 2 dosis	100 mg/12 h
Cotrimoxazol	Oral, i.v., i.m.	6/30-12/60 mg/kg/día en 2 dosis	160/800 mg/12 h
Vancomicina	i.v.	40 mg/kg/día (2-4 dosis)	500 mg/6 h o 1 g/12 h
Teicoplanina	i.v. o i.m.	10 mg/kg/día en 3 dosis	400 mg/12-24 h
Colistina	i.v. o i.m.	50.000 U/kg/día en 3 dosis	2.000.000 U/8 h
	Inhalada	50.000 U/kg/día (2-3 dosis)	2.000.000 U/8-12 h

seguir la máxima eficacia con la mínima inducción de resistencias⁽¹⁹⁾. Siempre debe tenerse en cuenta el riesgo de colonización por *P. aeruginosa* (antibioterapia u hospitalización reciente, enfermedad grave, aislamientos previos de *Pseudomonas*). La vía i.v. se utilizará en casos de agudizaciones graves, infección bronquial crónica por microorganismos resistentes a los antibióticos por vía oral, falta de respuesta al antibiótico oral y en agudizaciones por *Pseudomonas* cuando no se haya aislado con anterioridad. Las exacerbaciones que requieren tratamiento i.v. se han asociado con un des-

censo de la función pulmonar en niños y con un deterioro en la CVRS. Por esta razón los estudios clínicos y epidemiológicos incluyen el número y severidad de las exacerbaciones para valorar curso, pronóstico y complicaciones de la enfermedad⁽²⁰⁾.

Tratamiento de la colonización/infección bronquial (Tablas II y III)

Las diferencias entre colonización inicial, intermitente, crónica e infección bronquial crónica, los microorganismos más frecuentes y el procesamiento microbiológico de las muestras respiratorias se espe-

cifican en el capítulo “Valoración y tratamiento del paciente con bronquiectasias no FQ”. La elección del antibiótico y la vía de administración dependen del germen aislado en esputo, de forma repetida, en fase estable.

- En el primer aislamiento de *P. aeruginosa* en esputo en los pacientes en fase estable se debe iniciar tratamiento (incluyendo quinolonas orales y tobramicina o colistina inhaladas)⁽²¹⁾ ya que puede retrasar la infección bronquial crónica⁽²²⁾.
- En pacientes con infección bronquial crónica el tratamiento se basa en la administración prolongada de antibiótico y en facilitar el drenaje de secreciones. El objetivo es romper el círculo vicioso de infección-inflamación reduciendo tanto la carga bacteriana como la respuesta inflamatoria y, con ello, el volumen y la purulencia del esputo, el número y la gravedad de las agudizaciones, así como el deterioro de la función pulmonar. La elección del antibiótico depende del microorganismo causante de la infección y de su antibiograma. La pauta y el tiempo de administración dependen del control de la infección. La vía de administración puede ser oral o inhalada^(18,23). En el caso de infección bronquial crónica por *P. aeruginosa* la vía de administración antibiótica más frecuentemente recomendada es la inhalada^(24,25). Los antibióticos inhalados deben administrarse con nebulizadores específicos para este fin.

Tratamiento de la inflamación bronquial

El tratamiento prolongado con corticoides orales o ibuprofeno no está recomendado por sus efectos secundarios. Está indicado el uso de macrólidos en la infección bronquial crónica por *Pseudomonas* o por otros microorganismos con control clínico difícil a pesar de un tratamiento adecuado⁽¹⁸⁾. El uso de azitromicina a corto plazo mejora la función pulmonar, la CVRS y disminuye los marcadores sistémicos de inflamación⁽²⁶⁾. Se recomienda a dosis de 250-500 mg, 3 días a la semana, durante 3-6 meses. Los corticoides inhalados (CI) se deben utilizar en pacientes con clínica de hiperreactividad bronquial⁽²⁷⁾.

Tratamiento de la hiperreactividad bronquial

Se utilizarán broncodilatadores (BCD) y CI. Los BCD mejoran la movilidad ciliar y facilitan el aclaramiento de secreciones. Se recomienda la administración de BCD de acción rápida antes de la realización de fisioterapia y la aerosolterapia antibiótica⁽¹⁸⁾.

Rehabilitación respiratoria

Los pacientes deben entrar en programas de rehabilitación respiratoria dirigidos por profesionales especializados, donde se instruyan en las técnicas y se supervisen periódicamente, con el objetivo de facilitar la eliminación de secreciones y mejorar tanto la tolerancia física como la CVRS⁽¹²⁾. En pacientes con afectación pulmonar grave hay que asegurar que se mantenga una adecuada oxigenación durante el proceso.

- **Fisioterapia respiratoria.** El objetivo es facilitar la eliminación de secreciones y se recomienda en pacientes que presentan secreción bronquial superior a 30 ml/día, un mínimo de dos veces al día, siempre después del tratamiento broncodilatador y antes de administrar antibióticos inhalados. Incluye varias técnicas que pueden combinarse, sin existir suficiente evidencia acerca de cuál es la más efectiva. Se recomienda individualizarlas para facilitar el cumplimiento⁽¹⁸⁾.
- **Ejercicio.** La actividad física facilita la eliminación de secreciones de la vía aérea y, en programas supervisados, enlentece la pérdida de la función pulmonar⁽²⁴⁾. Previene también la aparición de osteoporosis. El ejercicio físico aeróbico mejora la tolerancia física y la CVRS. Los pacientes con un mayor grado de entrenamiento físico presentan una mayor supervivencia. Para prescribir un programa de ejercicio se debe valorar la capacidad funcional del paciente mediante una prueba de esfuerzo⁽¹²⁾. Se recomienda practicar ejercicio de moderado a intenso durante 30 minutos al día, de 3 a 4 veces por semana o, en su defecto, una actividad física moderada todos los días, además de las técnicas de fisioterapia⁽²⁸⁾.

Tratamientos adyuvantes

- **Mucolíticos.** La bromhexina o el manitol pueden facilitar la eliminación de secreciones⁽¹⁸⁾. La solución salina hipertónica nebulizada y la DNasa pueden reducir las agudizaciones en la FQ con afectación pulmonar leve o moderada⁽²⁴⁾.
- **Vacunaciones.** Se aconseja la administración de las vacunas antigripal y antineumocócica⁽¹⁸⁾.

Tratamiento nutricional

Debido a que las personas con FQ tienen un riesgo importante de desarrollar malnutrición como consecuencia de balances energéticos negativos se recomienda que su ingesta habitual aporte entre el 120 y 150% de las calorías recomendadas para las personas sanas de su misma edad, sexo, peso y talla⁽²⁹⁾. Aunque lo ideal para estimar el gasto energético basal sería la calorimetría indirecta (ya que las fórmulas habitualmente empleadas para personas sanas lo infraestiman sistemáticamente)⁽³⁰⁾, a nivel práctico y para estimar los requerimientos calóricos teóricos totales, solemos aplicar las fórmulas convencionales aplicando factores de corrección según la actividad física y grado de enfermedad. Debe ofrecerse consejo dietético individualizado lo antes posible con el objetivo de mejorar la ingesta calórica, sobre todo en pacientes con enfermedad grave o mayor riesgo de desnutrición⁽³¹⁾. En el tratamiento de la FQ el consejo dietético junto con la fortificación de la dieta habitual, utilizando alimentos altamente energéticos (por ejemplo, en forma de batidos, chucherías, frutos secos, snacks, cremas, fritos, aceite añadido a las comidas elaboradas, etc.) pueden ser eficaces en incrementar las calorías totales ingeridas⁽⁹⁾. Es posible alcanzar los requerimientos estimados en más del 75% de los pacientes adultos sin necesidad de emplear (salvo de forma puntual en reagudizaciones) suplementos dietoterápicos⁽³²⁾. Se recomienda añadir suplementos orales en personas con IMC < 20 kg/m², o bien > 20 kg/m² si están perdiendo peso de forma aguda (especialmente en las agudizaciones e ingresos). Se utilizarán fórmulas poliméricas e hipercalóricas, sobre todo si se requiere restricción de líquidos. En situaciones de alto estrés

metabólico (valores de albúmina < 3 g/dl) es recomendable que sean, además, hiperproteicas. El empleo de fórmulas altas en grasas no debe ser la norma. En caso de diabetes concomitante, las fórmulas con alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados mejoran el control metabólico.

Tratamiento de la IPE y la afectación hepática

Los pacientes con IPE toleran perfectamente una dieta alta en grasa si son tratados con enzimas pancreáticas a las dosis adecuadas. Así, en la mayoría, es posible alcanzar unos porcentajes de absorción de grasa entre el 85 y el 95% de la ingesta con las nuevas formulaciones del mercado⁽²⁹⁾.

En caso de afectación hepática, el ácido ursodesoxicólico administrado precozmente parece retrasar la evolución hacia cirrosis, aunque cuando ya se ha instaurado debe plantearse el trasplante hepático asociado al pulmonar o en solitario, si el estado pulmonar es satisfactorio.

Suplementación de micronutrientes⁽⁹⁾

- **Vitaminas.** Todos los pacientes con IPE deben recibir suplementación con vitaminas liposolubles A, D y E en su presentación liposoluble⁽²⁹⁾. No obstante, se propone para todos los pacientes (con y sin IPE) la suplementación con vitamina E debido a su efecto protector sobre la oxidación de las lipoproteínas y sobre la peroxidación lipídica.
- **Minerales y oligoelementos.** En muchos pacientes es necesario suplementar con cloruro sódico en situaciones de ejercicio intenso, fiebre, hipersudoración y/o con altas temperaturas. Puede ser necesaria la adición de preparados de magnesio en pacientes tratados con aminoglucósidos durante largos periodos. El calcio se suplementará en caso de que la dieta sea deficitaria o en presencia de osteoporosis. El hierro se debe prescribir según el hemograma y sus niveles plasmáticos. El cinc también debe suplementarse si los niveles se encuentran bajos; no obstante, los niveles séricos normales no siempre descartan un déficit, por lo que se recomienda su uso en pacientes

con IPE no controlada y si existe déficit de vitamina A asociada.

- **Ácidos grasos.** Se ha propuesto la suplementación dietética con diversos ácidos grasos como una forma de modular la respuesta proinflamatoria en la FQ. Los estudios en humanos han demostrado que es posible mejorar el perfil de ácidos grasos en la FQ, disminuir parámetros inflamatorios y, en algunos casos, mejorar parámetros clínicos relacionados con el pronóstico de los pacientes. No obstante, son necesarios más estudios para poder realizar recomendaciones clínicas.

Tratamiento de las complicaciones pulmonares⁽¹²⁾

Neumotórax

Su incidencia es de aproximadamente un 1% al año, incrementándose con la edad y la gravedad de la enfermedad. Se recomienda un tratamiento conservador siempre que sea posible. Si es superior al 20% del volumen del tórax afectado o compromete la función respiratoria, hay que colocar tubo de drenaje. En caso de persistencia o recidiva, es preciso reseca las bullas. La pleurodesis por vía toracoscópica puede realizarse mecánicamente o por láser. La toracoscopia puede ser complicada por la dificultad para colapsar el pulmón, las adherencias pleurales y la disminución de la elasticidad pulmonar. La pleurodesis mecánica extensa o la instilación de sustancias esclerosantes deberían evitarse para disminuir los riesgos en una futura cirugía del trasplante pulmonar.

Hemoptisis

Más del 50% de los pacientes presentan algún episodio de hemoptisis que, en la mayoría de los casos, se produce en el contexto de una exacerbación infecciosa y se solventa con su tratamiento. Es más frecuente en los adolescentes y en los adultos. Además de las medidas habituales en cualquier hemoptisis masiva, debe instaurarse tratamiento antibiótico intravenoso. Se debe evitar el uso de fármacos que interfieran con la coagulación (antiinflamatorios no esteroides, antibióticos derivados de

la penicilina), sustancias inhaladas irritantes (antibióticos) y fisioterapia respiratoria al menos en las primeras 24 a 48 h después del episodio. La broncofibroscopia debe realizarse siempre que sea posible para localizar el origen de la hemorragia y aplicar medidas tópicas. Si la hemorragia no cesa con la broncoscopia, debe llevarse a cabo una embolización selectiva de las arterias bronquiales patológicas. La cirugía de resección pulmonar sólo está indicada cuando no es posible controlar la hemoptisis con lo anterior, el origen de la hemorragia está bien localizado y existe riesgo vital.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)

La prevalencia de la ABPA en la FQ oscila entre un 2 y un 15%. El diagnóstico es difícil en los pacientes con FQ, ya que la clínica y los hallazgos tanto radiológicos como de laboratorio pueden ser similares a los detectados en la propia FQ. La positividad de los parámetros inmunológicos (IgE e IgG frente a *Aspergillus fumigatus*), junto con una elevación de las cifras de IgE total en un paciente con aumento de la tos, sibilancias, infiltrados pulmonares o con un deterioro de la función respiratoria que no responda al tratamiento convencional, debe valorarse esta complicación. Los esteroides por vía oral son el tratamiento de elección, a dosis de 0,5-1 mg/kg/día, inicialmente a diario durante dos semanas y con posterioridad manteniendo la misma dosis a días alternos durante al menos 3 a 6 meses según las evoluciones clínica, radiológica e inmunológica. En aquellos pacientes que no responden adecuadamente a los esteroides o que presentan importantes efectos secundarios, se puede plantear el itraconazol.

Insuficiencia respiratoria crónica

El tratamiento de la insuficiencia respiratoria debe dirigirse contra los factores patogénicos desencadenantes (secreciones bronquiales espesas, infección endobronquial, edema e inflamación de la mucosa, broncoconstricción, agotamiento muscular e insuficiencia cardíaca). Por ello debe intensificarse el tratamiento habitual y administrar oxígeno con los mismos criterios que en la enferme-

dad pulmonar obstructiva crónica. Puede valorarse la indicación de la ventilación mecánica no invasiva en los pacientes con importantes desaturaciones nocturnas de oxígeno e hipercapnia. La ventilación mecánica invasiva está indicada en los pacientes con una insuficiencia respiratoria aguda potencialmente reversible, y en aquellos pacientes en lista de espera de trasplante pulmonar con un importante deterioro respiratorio.

Los criterios de indicación de trasplante pulmonar son: a) FEV1 \geq 30% del teórico, hipoxemia y/o hipercapnia grave; b) deterioro respiratorio progresivo (aunque su FEV1 sea mayor del 30% del teórico), evidenciado por un aumento de la frecuencia y duración de las exacerbaciones pulmonares graves; y c) complicaciones pulmonares con riesgo vital, como la hemoptisis masiva recurrente.

La monitorización así como el tratamiento global de la enfermedad se expone en las Tablas IV y V.

BIBLIOGRAFÍA

- Andersen DH. Cystic fibrosis in the pancreas and its relationship to celiac disease. *Am J Dis Child* 1938; 56: 344-99.
- Kerem BS, Rommens JM, Buchanan JA et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073-80.
- Martínez MT, García G. Fibrosis quística. *Arch Bronconeumol* 2000; 36 (Supl 4): 13-20.
- Kerem E, Conway S, Elborn S et al. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cystic Fibros* 2005; 4: 7-26.
- Alonso MJ, Heine-Suñer D, Calvo M et al. Spectrum of mutations in the CFTR gene in cystic fibrosis patients of Spanish ancestry. *Ann Hum Genet* 2007; 71: 194-201.
- The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1308-13.
- De Gracia J, Mata F, Álvarez A et al. Genotype-Phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. *Thorax* 2005; 60: 558-63.
- Cystic Fibrosis Foundation 2005. Patient registry 2004 annual report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2005.
- Olveira G, Olveira C. Nutrición, fibrosis quística y aparato digestivo. *Nutr Hosp* 2008; 23 (Supl 2): 71-86.
- Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic fibrosis. State of the art. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1229-56.
- De Gracia J, Álvarez A, Mata F et al. Fibrosis quística del adulto: estudio de 111 pacientes. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 605-9.
- Maíz L, Baranda F, Coll R et al. Normativa del diagnóstico y el tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 316-24.
- Pérez-Aguilar F, Berenguer J. Fibrosis quística y aparato digestivo: consideraciones fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas. *Med Clin* 1998; 111: 508-15.
- Kerem E, Corey M, Kerem BS et al. The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis -analysis of the most common mutation (DF508). *N Engl J Med* 1990; 323: 1517-22.
- Yankaskas J, Marshall BC, Sufian B et al. Cystic fibrosis adult care. Consensus conference report. *Chest* 2004; 125: 1s-39s.
- Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clin Nutr* 2000; 19: 387-94.
- Padilla A, Olveira G, Olveira C et al. Validez y fiabilidad del Cuestionario Respiratorio de St. George en población adulta con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol* 2007; 43: 205-11.
- Vendrell M, De Gracia J, Olveira C et al. Normativa SEPAR. Diagnóstico y Tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol* 2008; 44 (11): 629-40.
- Smyth A, Elborn JS. Exacerbations in cystic fibrosis: 3: Management. *Thorax* 2008; 63 (2):180-4.
- Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and Pathogenesis. *Thorax* 2007; 62: 360-7.
- Ratjen F. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12 (6): 428-32.
- Elborn JS, Prescott RJ, Stack BH, et al. Elective versus symptomatic antibiotic treatment in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas* infection of the lungs. *Thorax* 2000; 55: 355-8.
- Cantón R, Cobos N, De Gracia J et al. Tratamiento antimicrobiano frente a la colonización pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol* 2005; 41 (Supl 1): 1-25.
- Bell SC, Robinson PJ. Exacerbations in cystic fibrosis: 2: Prevention. *Thorax* 2007; 62: 723-32.
- Ryan G, Mukhopadhyay S, Singh M. Nebulised anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003: CD001021.

Tabla IV. Monitorización del paciente con FQ

Prueba recomendada	Niños	Adultos (> 18 años)
Visita clínica rutinaria	3 meses o antes si indicación	3 meses o más frecuente si indicación
Evaluación multidisciplinaria	Anual	Anual
Educación del paciente	Constante	Constante
Evaluación psicosocial:		
• Dirigida	3 meses o más frecuente	3 meses o más frecuente
• Detallada	Anual	Anual
Consejo genético	Al diagnóstico o por petición	Por necesidad y anterior al embarazo
Cultivo de esputo y sensibilidad (incluidos bacterias, hongos y micobacterias atípicas)	3 meses o antes si indicación	3 meses o antes si indicación
Pruebas de función pulmonar		
• Espirometría	3 meses o según indicación	3 meses o según indicación
• Test de función pulmonar	Anual	Anual
• Test de ejercicio	Si indicación	Si indicación
Evaluación nutricional		
• Talla y peso	3 meses o antes si indicación	3 meses o antes si indicación
• Circunferencia del brazo	Anual	Anual
• Evaluación de consumo calórico	Anual	Anual
• Evaluación nutricional	Anual	Anual
Rx o TAC torácica	Estable: Cada 2-3 años o si está indicado por signos o síntomas Infecciones frecuentes o disminución de función pulmonar: Al menos anualmente Durante agudizaciones pulmonares	Estable: Cada 2-3 años o si está indicado por signos o síntomas Infecciones frecuentes o disminución de función pulmonar: Al menos anualmente Durante agudizaciones pulmonares
Oximetría (SatO ₂)		
• Reposo	Cada 3 meses o si está indicado	Cada 3 meses o si está indicado
• Durante el ejercicio	Si está indicado	Si está indicado
• Durante el sueño	Si está indicado	Si está indicado
Pruebas de laboratorio		
• Sistemático sangre	Anual o antes si está indicado	Anual o antes si está indicado
• Sistemático orina	Anual	Anual
• Función hepática	Anual (repetir, si anormal)	Anual (repetir, si no es normal)
• Albúmina	Anual	Anual
• Electrolitos y estado ácido-básico	Anual	Anual
• Glucosa en sangre	Anual	Anual
• Anticuerpos ABPA (IgE)	10-16 años: cada 2 años + de 16 años: anual	
• Vitaminas A y E	Anual	Anual
• Vitamina D	Anual	Anual
• T. protrombina/INR	Anual	Anual
• Testosterona basal	Anual (otoño) Anual Si está indicado	Anual Anual Si está indicado
Evaluación menstrual	A los 10 años, después anualmente	Anual o antes si está indicado
Valoración desarrollo pubertad	Al cumplir 10 años	
Densidad ósea (DEXA scan)	Basal, antes de los 18 años: antes para valorar riesgos (esteroides, malnutrición)	Basal, cada 2-5 años si es normal Anual, si factores de riesgo

Adaptada de: Cystic Fibrosis Foundation. Clinical Practice Foundation Guidelines for Cystic Fibrosis. Bethesda, MD. 1997.

Tabla V. Tratamiento global en FQ

Situación	Tratamiento	Programa/duración
Malabsorción	Enzimas pancreáticas Supresión ácida Suplemento vitaminas Suplemento nutricional Tubo alimentación enteral	Todas las comidas – toda la vida Crónico - si está indicado Diariamente - toda la vida Diariamente - si está indicado Crónico - si está indicado
Obstrucción vía aérea	Fisioterapia manual Fisioterapia mecánica Mucolíticos Broncodilatadores	Diariamente - toda la vida Diariamente - toda la vida Diariamente - crónico Diariamente - crónico
Infección	Antibióticos orales Antibióticos i.v. Antibióticos inhalados Antifúngicos Antivirales Vacunas	Agudo - 14 días o más Agudo - 14 a 21 días Agudo - 14 a 28 días Crónico - si está indicado Agudo o crónico Agudo o crónico Anual (gripe) - habituales
Inflamación crónica	Antiinflamatorios orales Corticoides inhalados Corticoides orales	Diariamente - crónico Diariamente - crónico Diariamente - crónico
Hemoptisis	Vitamina K Radiología intervencionista	Agudo Si está indicado
Neumotórax	Tubo torácico Pleurodesis	Agudo, si está indicado Agudo, si está indicado
ABPA (aspergilosis broncopulmonar alérgica) Patología sinusal	Corticoides orales Antifúngicos antiaspergillus Antibióticos orales Terapia tópica Irrigación sinusal Cirugía	Crónico, si está indicado Crónico, si está indicado Agudo o crónico Si está indicado Si está indicado Si está indicado
Diabetes	Insulina (rápida o retard) Hipoglucemiantes orales	Diariamente - crónico Diariamente - crónico
Reflujo GE	Supresión ácida Cirugía Procinéticos	Agudo o crónico Si está indicada Crónico
Síndrome obstrucción intestinal distal (SOID)	Dieta rica en fibra Laxantes osmóticos Enemas	Crónico - si está indicado Agudo o crónico Si está indicado
Enfermedad hepatobiliar	Ácido ursodesoxicólico Vitaminas E y K Escleroterapia Cirugía	Crónico Crónico Si está indicado Si está indicado
Osteoporosis	Calcio y vitamina D Difosfonatos	Diario - crónico si está indicado Diario - crónico si está indicado
Íleo meconial	Enemas Cirugía	Si está indicado Si está indicado

Adaptada de: Yankaskas J, Marshall BC, Sufian B, et al. Cystic fibrosis adult care. Consensus conference report. Chest 2004; 125: 1s-39s.

26. Southern KW, Barker PM. Azithromycin for cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2004; 24: 834-8.
27. Balfour-Lynn IM. Anti-inflammatory approaches to cystic fibrosis airways disease. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 522-8.
28. Bradley JM, Moran FM, Elborn JS. Evidence for physical therapies (airway clearance and physical training) in cystic fibrosis: an overview of five Cochrane systematic reviews. *Respir Med* 2006; 100: 191-201.
29. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cystic Fibrosis* 2002; 1: 51-75.
30. Oliveira C, Oliveira G, Dorado A et al. Gasto energético en sujetos adultos con Fibrosis Quística (FQ): concordancia entre la calorimetría indirecta y diferentes fórmulas estimativas. *Arch Bronconeumol* 2007; 43: 366-72.
31. Oliveira G, Padilla A, Oliveira C. Soporte nutricional en el paciente con patología pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fibrosis quística. En: Bellido D, De Luis D, eds. *Manual de Metabolismo y Nutrición*. Madrid: Díaz de Santos; 2006. p. 455-70.
32. Oliveira G, Dorado A, Oliveira C et al. Serum phospholipid fatty acid profile and dietary intake in an adult Mediterranean population with cystic fibrosis. *Br J Nutr* 2006; 96 (2): 343-9.

