

# Enfermedad respiratoria en la fibrosis quística

Silvia Gartner<sup>(1)</sup>, Antonio Salcedo Posadas<sup>(2)</sup>, Gloria García Hernández<sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup>Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

<sup>(2)</sup>Unidad de Fibrosis Quística Interhospitalaria Niño Jesús-Gregorio Marañón-Hospital de la Princesa. Sección de Neumología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón. Madrid

<sup>(3)</sup>Sección de Neumología y Alergia Infantil. Hospital Materno-Infantil 12 de Octubre. Madrid

Gartner S, Salcedo Posadas A, García Hernández G. Enfermedad respiratoria en la fibrosis quística. *Protoc diagn ter pediatri.* 2017;1:299-319



## 1. INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética con patrón de herencia autosómica recesiva. Está producida por mutaciones en el gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana (*CF transmembrane conductance regulator*, *CFTR* sus siglas en inglés), que funciona como un canal de cloro que se expresa en la membrana apical de células epiteliales con una afectación multisistémica. La importante morbimortalidad de esta enfermedad está relacionada con la afectación pulmonar y sus complicaciones, que son responsables del 95% de los fallecimientos de los pacientes que la padecen. En los últimos años se han realizado importantes progresos con respecto a la genética, la etiopatogenia y el tratamiento, lo cual ha incrementado de forma sustancial la supervivencia de estos pacientes. Datos recientes publicados del registro de pacientes de EE. UU. por la Cystic Fibrosis Foundation refiere que la mediana de supervivencia del año 2015 es de 41.6 años, y la Fundación Canadiense de Fibrosis Quística proporciona una mediana de 51,8

años. En la actualidad se disponen de tratamientos dirigidos al defecto subyacente de la enfermedad que mejoran la función de la *CFTR*.

Todo esto hace que la FQ haya pasado de ser una enfermedad que afectaba solo a los niños a formar parte de las enfermedades que también afectan a los adultos.

## 2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### 2.1. Manifestaciones clínicas en lactantes, niños y adolescentes

El cribado neonatal (CN) ha cambiado radicalmente la sistemática diagnóstica y terapéutica de la fibrosis quística; el lactante afecto de FQ habitualmente permanece asintomático en el momento del diagnóstico mediante CN; el objetivo fundamental de su manejo es el diagnóstico precoz de enfermedad encaminado a la prevención de las complicaciones nutricionales y respiratorias. Es por ello que la descripción de las manifestaciones clínicas de la

enfermedad (**Tabla 1**), de gran importancia en las últimas décadas para el diagnóstico, es actualmente de interés para la valoración evolutiva del enfermo ya diagnosticado o para el diagnóstico de los falsos negativos poco frecuentes del CN o detección de enfermos con edades superiores al año del inicio del CN en su región.

La afectación respiratoria, junto con la malabsorción, constituyen el modo clásico de presentación en la edad pediátrica. La edad de comienzo de los síntomas-signos respiratorios y la evolución clínica van a ser muy variables de un paciente a otro y en probable relación con el tipo de mutación-presencia de insuficiencia pancreática, acción de otros genes modificadores e influencia de factores ambientales, situación psicosocial del enfermo y asistencia médica prestada.

Al **nacimiento**, o incluso intraútero, la enfermedad se puede presentar con obstrucción intestinal secundaria a íleo meconial o con ictericia, siendo infrecuente la presentación de

sintomatología respiratoria en etapa tan temprana de la vida. En estos casos, al igual que ocurre en los primeros años de vida en pacientes asintomáticos supuestamente sin afectación respiratoria, se muestra imprescindible el diagnóstico precoz de dicha afectación respiratoria, que puede llevarse a cabo mediante un seguimiento clínico estricto, estudios de imagen y funcionales seriados, evaluación de marcadores serológicos e inflamatorios y detección rápida de la adquisición de microorganismos con el fin de permitir la instauración racional de una terapia precoz y agresiva.

Durante la **lactancia** y en la **etapa preescolar** las manifestaciones respiratorias pueden comenzar en forma de tos seca, acompañándose a veces de dificultad respiratoria y sibilancias que sugieren el diagnóstico de bronquiolitis que, en muchos casos, se presenta fuera de la estación epidémica y no está producida por el virus sincitial respiratorio. Estos procesos broncopulmonares agudos no responden bien a la terapia habitual, haciéndose persistentes o recurrentes.

**Tabla 1.** Características fenotípicas sugestivas de fibrosis quística

<p><b>Sinopatía o bronconeumopatía crónica manifestada por:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colonización/infección persistente por microorganismos encontrados habitualmente en pacientes con FQ: <i>S. aureus</i>, <i>H. influenzae</i>, <i>P. aeruginosa</i> y <i>B. cepacia</i></li> <li>• Tos y producción de esputo purulento crónicas</li> <li>• Alteraciones persistentes en Rx de tórax (bronquiectasias, atelectasias, infiltrados, hiperinsuflación)</li> <li>• Obstrucción de vías aéreas con sibilancias y atrapamiento aéreo</li> <li>• Poliposis nasal o alteraciones de senos paranasales en Rx convencional o TC</li> <li>• Acropaquias</li> </ul>
<p><b>Alteraciones gastrointestinales y nutricionales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intestinal: íleo meconial, síndrome de obstrucción intestinal distal, prolapso rectal</li> <li>• Pancreática: insuficiencia pancreática, pancreatitis recurrente</li> <li>• Hepática: hepatopatía crónica sugerida por el cuadro clínico o por características histológicas de cirrosis biliar focal o multilobular</li> <li>• Nutricional: retraso de crecimiento (malnutrición), hipoproteinemia y edema, complicaciones por déficit de vitaminas liposolubles</li> </ul>
<p><b>Síndromes pierde-sal:</b> pérdida aguda de sal, alcalosis metabólica crónica</p>
<p><b>Alteraciones urogenitales en el varón:</b> azoospermia obstructiva</p>

En la **etapa escolar** y en la **adolescencia** los pacientes pueden presentar tos blanda, emetizante y episodios de broncoespasmo. Con el paso del tiempo, las manifestaciones respiratorias se van haciendo más llamativas, especialmente cuando se desarrollan bronquiectasias y aparece tos productiva con esputo amarillento, verdoso y viscoso y se aíslan los microorganismos característicos de esta enfermedad. Algunos pacientes presentan neumonías de repetición acompañadas en muchas ocasiones de signos de hiperinsuflación pulmonar, y otros presentan signos sugestivos de hiperreactividad bronquial. Las acropaquias pueden aparecer con la progresión de la enfermedad pulmonar y en relación muchas veces con la gravedad de esta. La afectación nasosinusal es habitual en FQ. La sinusitis aparece en la práctica totalidad de enfermos, la poliposis nasal afecta a más del 50% y a veces presentan complicaciones como mucocelos o abscesos periorbitarios. La clínica usual de estos procesos, de la que no se quejan estos pacientes habitualmente, consiste en tos, obstrucción nasal, anosmia, respiración oral y rinorrea en niños, o cefalea en adolescentes y adultos. En la exploración podemos observar respiración oral, deformidad facial o ensanchamiento de la raíz nasal. El diagnóstico se hace por rinoscopia anterior en el caso de pólipos visibles o por técnicas de imagen, sobre todo la tomografía computarizada (TC) sinusal.

## 2.2. Exacerbación respiratoria

La afectación respiratoria de la FQ deriva del espesamiento de las secreciones bronquiales que conduce a la obstrucción, inflamación e infección crónicas de la vía aérea inferior. Sobre esta base patogénica se presentan numerosas exacerbaciones o sobreinfecciones agudas que afectan de manera más o menos

importante al funcionalismo pulmonar, debido probablemente a un incremento de la carga bacteriana habitual en los periodos libres de exacerbación y a la respuesta del huésped. El diagnóstico precoz y el adecuado manejo de estos procesos repercutirá en la mejora de la calidad de vida del paciente y en la ralentización de la velocidad de su deterioro global.

Existe una falta de consenso en cuanto a la definición de exacerbación respiratoria y cuáles son las variables a considerar en su diagnóstico. En ausencia de marcadores objetivos, en la mayoría de ensayos publicados se hace mención acerca de la necesidad de ingreso o utilización de antibióticos intravenosos para definir una exacerbación.

En la práctica habitual se puede definir la exacerbación respiratoria como un cambio en la sintomatología habitual del paciente (**Tabla 2**), caracterizado por el aumento de la frecuencia o

**Tabla 2.** Criterios de exacerbación respiratoria

<p><b>Criterios clínicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios en la intensidad y características de la tos</li> <li>• Aumento del volumen y cambio en las características del esputo</li> <li>• Aumento o aparición de disnea</li> <li>• Disminución de apetito y pérdida de peso</li> <li>• Disminución de la tolerancia al ejercicio</li> <li>• Fiebre</li> <li>• Incremento de la frecuencia respiratoria basal</li> <li>• Cambios en la auscultación pulmonar habitual</li> </ul>
<p><b>Criterios radiológicos:</b> aparición de nuevos infiltrados pulmonares</p>
<p><b>Criterios analíticos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de VSG o PCR (son muy inespecíficos)</li> <li>• Alteración en la gasometría arterial (hipoxemia con/sin hipercapnia)</li> <li>• Valoración de microorganismos en esputo</li> </ul>
<p><b>Criterios espirométricos:</b> disminución de, al menos, un 10% en el FEV<sub>1</sub> respecto a su valor anterior</p>

intensidad de la tos o un cambio en las características de la misma (importante reseñar el cambio de tos seca a productiva), generalmente con modificación de las características del esputo (volumen, color, viscosidad). Pueden asociarse también aumento o inicio de dificultad respiratoria, cambios en la auscultación pulmonar, aunque una auscultación normal nunca excluye exacerbación, y/o fiebre, que es infrecuente en las exacerbaciones respiratorias en FQ. Síntomas y/o signos como la disminución de la tolerancia al ejercicio, la pérdida de apetito o el estancamiento ponderal pueden preceder a los demás, constituyendo una importante voz de alarma para el clínico. Igualmente, la disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $FEV_1$ ) con respecto a su valor previo puede ser de gran utilidad en la detección precoz de las exacerbaciones. La presencia de hemoptisis siempre indica exacerbación en los niños.

Como en cualquier infección pulmonar, encontraremos alteraciones analíticas y/o radiológicas acompañantes que no van a ser muy importantes en el diagnóstico de exacerbación, por lo que muchas veces en nuestra práctica clínica habitual no realizamos este tipo de pruebas si la exacerbación no es muy grave o si responde adecuadamente al tratamiento según microorganismo habitual.

Para algunos autores, el incremento de la tos habitual, el aumento de la producción de esputo, el aumento de la frecuencia respiratoria y el hallazgo de crepitantes a la auscultación pulmonar serían parámetros muy sensibles para el diagnóstico de exacerbación.

La definición de exacerbación en lactantes diagnosticados por CN debe ser más laxa y cualquier

mínimo cambio en la clínica respiratoria debe ser considerado e iniciar inmediatamente la recogida de secreciones para cultivo e inicio de un tratamiento empírico, ya que está demostrado ampliamente en la literatura médica que una mayor tasa de exacerbaciones respiratorias y un mayor índice de hospitalización en los 2 primeros años de vida se correlaciona con una peor función pulmonar, más bronquiectasias en la TC y peor nutrición a la edad de 5 años. Estos hallazgos enfatizan la importancia de las exacerbaciones respiratorias en los dos primeros años de vida y la necesidad de su adecuado y pronto diagnóstico y tratamiento.

Actualmente se investigan previsible parámetros o biomarcadores con gran valor predictivo para la siguiente exacerbación (calprotectina, por ejemplo).

También es preciso conocer que existen pacientes que presentan una mala respuesta al tratamiento con dificultad en la recuperación del  $FEV_1$  previo; los factores destacados que pueden predecir esta mala respuesta serían el sexo femenino, la malnutrición, la insuficiencia pancreática, la infección persistente por *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) o *Burkholderia cepacia complex*, la aspergilosis broncopulmonar alérgica, un tiempo prolongado desde el último control de función pulmonar y un gran descenso del  $FEV_1$  (estos dos últimos factores expresan la importancia de una detección precoz de la exacerbación respiratoria).

Podemos clasificar la exacerbación respiratoria en:

- **Exacerbación leve:** modificación leve en la sintomatología del paciente sin afectación del estado general ni alteración importante

de su función pulmonar o tolerancia al ejercicio o actividades habituales.

- **Exacerbación moderada:** signos claros de infección respiratoria con o sin fiebre, afectación leve del estado general y/o disminución moderada de su función pulmonar o tolerancia al ejercicio o de sus actividades habituales.
- **Exacerbación grave:** importante afectación del estado general, signos de insuficiencia respiratoria aguda o subaguda con hipoxia, hipercapnia y alteración importante de la función pulmonar, así como afectación importante de su actividad habitual.

### 3. DIAGNÓSTICO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

La enfermedad se debe sospechar en el caso de que un paciente presente rasgos fenotípicos compatibles con la misma:

- Enfermedad pulmonar sugestiva.
- Alteraciones digestivas características.
- Pérdida de sales por el sudor (alcalosis hipoclorémica, hiponatrémica).
- Azoospermia secundaria a ausencia bilateral de conductos deferentes.

También se sospechará la enfermedad si otros miembros de la familia están afectados (hermanos o primos hermanos) o si el resultado del cribado neonatal es positivo.

#### 3.1. Cribado neonatal

El cribado neonatal se inicia con la determinación de la tripsina inmunorreactiva (TIR) en la

muestra de sangre del talón del neonato, entre el 3.º y 5.º día de vida. Los programas de cribado deberían diseñarse para tener una sensibilidad mínima del 95% y un valor predictivo positivo mínimo de 0.3. La TIR puede estar falsamente elevada en el caso de prematuridad (< 28 semanas de edad gestacional), bajo peso (< 1500 g), sujetos de raza negra o portadores de alguna mutación de FQ. Por otra parte, los pacientes con fibrosis quística e íleo meconial pueden tener niveles normales o bajos de TIR, posibilidad que se habrá de tener en cuenta en los programas de cribado.

Si la primera TIR es normal, se considera que el resultado del cribado es negativo y se comunica a la familia. Si no es así, se continúa el estudio mediante alguno de estos tres protocolos:

- **TIR/TIR:** se realiza nueva determinación de TIR entre los 25 y 40 días de vida. Si es normal, el cribado es negativo. Si su valor es elevado, se deriva a la Unidad de FQ para realizar una prueba del sudor.
- **TIR/ADN:** se realiza una nueva determinación de TIR a los 25 y 40 días de vida. Si es normal, el cribado es negativo. Si continúa elevada, se realiza el estudio genético en la misma muestra de sangre y se envía al niño a una unidad de referencia para valoración y realización de la prueba del sudor.
- **ADN/TIR:** en la primera muestra de sangre de talón se realiza el estudio genético de mutaciones de FQ, siendo recomendable que el *kit* empleado abarque, al menos, el 80% de las mutaciones más frecuentes en la población de referencia. Si se detecta alguna mutación, se envía al niño a la unidad de referencia. Si el análisis es negativo se realiza una nueva determinación de TIR,

entre los 25 y 40 días de vida. Si es normal se concluye que el cribado ha sido negativo. Si continúa elevada también se remite al niño a la unidad de referencia.

Otros programas de cribado incluyen la determinación de la proteína asociada a la pancreatitis (*pancreatic associated protein, PAP*), junto con la TIR, en la sangre del talón. Los resultados del protocolo TIR+PAP serían similares a los de TIR/ADN, aunque con menor especificidad.

### 3.2. Confirmación del diagnóstico de fibrosis quística

El diagnóstico de fibrosis quística se confirma mediante pruebas que ponen de manifiesto la disfunción de la proteína *CFTR*, como la prueba del sudor o la prueba de diferencia de potencial nasal. También confirma el diagnóstico la presencia de dos mutaciones claramente relacionadas con la enfermedad, en el estudio genético.

#### 3.2.1. Prueba del sudor

Realizado por personal experto, el resultado positivo en dos ocasiones confirma el diagnóstico de FQ. El procedimiento válido incluye la estimulación de la sudoración, mediante iontoforesis con pilocarpina, la recogida del sudor mediante papel de filtro o gasa prepesados (método de Gibson y Cooke) o con el sistema Macroduct, y la determinación del cloro empleando un clorhidrómetro para micromuestras.

Un resultado de 60 mmol/l o superior es positivo, mientras que los valores dudosos se sitúan entre 30 y 59 mmol/l. No hay que olvidar que entre el 1 y el 2% de los pacientes con FQ presentan resultados repetidamente dudosos o normales, especialmente los portadores de ciertas mutaciones, como la 3849+10k C>T.

Aunque los resultados pueden ser falsamente negativos en pacientes con edemas y falsamente positivos en una serie de enfermedades raras, con clínica bastante diferente a la FQ, la mayoría de falsos positivos y negativos se deben a errores cometidos durante la realización de la prueba o al empleo de otros métodos de recogida del sudor o análisis del cloro distintos a los recomendados.

#### 3.2.2. Diferencia de potencial nasal

El transporte de iones en el líquido periepitelial genera una diferencia de potencial transepitelial que resulta diferente en los pacientes con FQ. En ellos la medición basal es más electronegativa (media -46 mV) que en los sujetos normales (media -19 mV). También se observan diferencias tras la perfusión del epitelio nasal con amiloride y con isoproterenol. Es una prueba fiable, pero presenta ciertos inconvenientes que han limitado su uso: es laborioso, precisa el concurso de dos personas expertas y hay que disponer de valores normales en la población de referencia. Además, la presencia de pólipos, inflamación o traumatismos en las fosas nasales pueden alterar los resultados.

#### 3.2.3. Estudio genético

El hallazgo de dos mutaciones claramente relacionadas con la FQ, en ambas copias del gen *CFTR*, confirmaría el diagnóstico de la enfermedad. Se han descrito más de 2000 mutaciones, aunque no en todos los casos se ha establecido bien su relación con la producción de enfermedad. En caso de duda se puede consultar la página web del Consorcio Internacional para el análisis genético de la FQ (<http://www.genet.scikids.on.ca/cftr/>).

Con estos elementos se puede establecer el diagnóstico de fibrosis quística como:

- Fibrosis quística clásica:
  - Uno o más rasgos fenotípicos de la enfermedad.
  - Cloro en sudor  $\geq 60$  mmol/l.
  - Estudio genético: generalmente están presentes dos mutaciones de FQ.
- Fibrosis quística no clásica:
  - Uno o más rasgos fenotípicos de la enfermedad.
  - Cloro en sudor dudoso o normal.
  - Dos mutaciones identificadas en el estudio genético y/o diferencia de potencial nasal alterado.
- Fibrosis quística no concluyente a través del cribado neonatal positivo (*cystic fibrosis screening positive inconclusive diagnosis*, CFSPID sus siglas en inglés):
  - RN con prueba del sudor dudosa con una mutación que causa enfermedad o ninguna mutación.
  - RN con prueba del sudor normal y al menos una mutación sin clara expresión fenotípica.

#### 4. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON FIBROSIS QUÍSTICA

Se debe efectuar en una unidad multidisciplinaria que cuente con personal experto en el cuidado de la enfermedad (médicos, enfermeras, fisioterapeutas, dietistas, trabajadores sociales), y es aconsejable que intervengan especialistas pediátricos y de adultos. También se recomienda que exista una consulta de transición para la transferencia ordenada de los pacientes, entre los 16 y 18 años, a la unidad de adultos.

Es recomendable que las consultas externas se sitúen en una zona específica del hospital, accesible a todos los miembros del equipo multidisciplinar. Debe contar espacio suficiente para separar adecuadamente a los pacientes colonizados por ciertas bacterias, como *Pseudomonas aeruginosa* (PA), *Burkholderia cepacia* o SARM.

El seguimiento se realiza mediante visitas periódicas que se efectúan habitualmente cada 1-3 meses, dependiendo de la edad del paciente (mayor frecuencia en lactantes) y de la gravedad de la enfermedad. Es aconsejable reservar tiempo para las visitas sin cita previa, así como para las consultas telefónicas.

En cada visita se interrogará al paciente y a los familiares sobre la situación clínica (síntomas respiratorios, digestivos, otros) y se anotarán las visitas realizadas por su pediatra, con el que existirá una buena coordinación. También se revisará el tratamiento prescrito en la última visita y su adherencia al mismo. Por último, se realizará una exploración física que incluya peso, talla y perímetro cefálico (lactantes). Existen varios sistemas de puntua-

ción que intentan cuantificar estos hallazgos, siendo el de Shwachman-Kulczycki el más utilizado. Ninguno ha demostrado su utilidad de forma satisfactoria. Es recomendable revisar periódicamente las técnicas de inhalación, así como el cuidado e higiene de los dispositivos de inhalación y aerosolterapia empleados.

Se debe valorar el estado nutricional del paciente, incluyendo información sobre dieta, suplementos nutricionales, cambios del apetito, comportamiento con la comida, ingesta de enzimas pancreáticas, dosis, forma de administración y grado de información sobre su ajuste al contenido graso de comidas extra.

Anualmente se debería valorar la calidad de vida del paciente, mediante cuestionarios adecuados, como el Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R), aplicable a los niños a partir de los 6 años y también a sus padres o cuidadores. También es aconsejable realizar una valoración psicológica completa para detectar problemas surgidos en el entorno familiar, escolar o social.

Periódicamente se realizarán pruebas complementarias, cuya frecuencia dependerá del estado del paciente y de la evolución y gravedad de la enfermedad.

#### 4.1. Aparato respiratorio

En cada visita se recogerá una muestra de esputo o, en su defecto, de frotis faríngeo y a partir de los 6 años, o antes si el niño colabora, se realizará una espirometría. Si el volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $FEV_1$ ) es  $\leq 50\%$  es aconsejable realizar pulsioximetría nocturna e incluso completar el estudio con otras pruebas (test de la marcha, capnografía, gasometría arterial) si fuera preciso.

En los lactantes y niños no colaboradores se podría realizar pletismografía bajo sedación o recurrir a la técnica de la compresión torácica rápida con insuflación previa, aunque son pruebas que en la práctica habitual son difíciles de llevar a cabo y se utilizan en estudios de investigación.

La medición del índice de aclaramiento pulmonar mediante la técnica de respiraciones múltiples (MBW) ha demostrado ser una medida más sensible que la función pulmonar por detectar de forma precoz la afectación pulmonar. Se está utilizando en los ensayos clínicos como medida principal de eficacia de los tratamientos y cada vez más en el seguimiento evolutivo. Es una técnica no invasiva y sin irradiaciones.

En cuanto a las pruebas de imagen, si el paciente está estable se aconseja realizar radiografía de tórax cada 1 o 2 años, dependiendo de la frecuencia con que se realiza la TC (con baja radiación, sin anestesia y cortes espiratorios) cada 2-3-4 años según las diferentes unidades, adelantando su realización siempre que el curso de la enfermedad no sea favorable. Existen diversos sistemas de puntuación que ayudan a cuantificar los cambios observados.

#### 4.2. Aparato digestivo y nutrición

Al menos anualmente se realizará una analítica sanguínea que incluya hemograma, bioquímica sanguínea completa, oligoelementos (hierro, magnesio), vitaminas liposolubles (A, E, D) y estado de la vitamina K mediante la determinación del tiempo de protrombina. También se aconseja realizar analítica de orina.

En los pacientes con insuficiencia pancreática exocrina se valorará la esteatorrea mediante la cuantificación de grasas en las heces recogidas durante tres días. Esta prueba se realizará anualmente o con más frecuencia, si clínicamente fuera preciso. En los pacientes con insuficiencia pancreática se valorará la misma mediante la determinación de la elastasa fecal. Al menos una vez al año se valorará la función hepática y se completará el estudio de la posible enfermedad hepatobiliar mediante la práctica de una ecografía abdominal.

### 4.3. Otros

Para detectar la aparición de diabetes *mellitus* se recomienda realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa a partir de los 10 años y cada 2 años. A partir de los 16 años se hará anualmente.

El estado de mineralización ósea se valorará mediante la determinación de los niveles de vitamina D, calcio y fósforo. Así mismo se aconseja realizar densitometría ósea a partir de los 10 años.

A los pacientes que reciben antibióticos intravenosos se les debería realizar un estudio de la función renal después de cada ciclo y una audiometría anual.

En cuanto a los casos clasificados como CFS-PID se deben controlar en días separados de los pacientes con FQ. La prueba del sudor se aconseja realizarla 2 veces al año en los primeros años, porque en un porcentaje de los casos la prueba del sudor pasa a ser positiva y son diagnosticados como FQ. Para los casos en que la prueba del sudor es normal, no está claro hasta cuándo se debe realizar su seguimiento.

Algunas unidades deciden finalizar su control a la edad de 6 -10 años si la prueba del sudor persiste normal y no hay síntomas. A partir de este momento se realizan los controles por su pediatra en estrecha relación con la unidad para volver a controlarlo ante cualquier sospecha de FQ.

## 5. TRATAMIENTO

### 5.1. Tratamiento del aclaramiento mucociliar

**Fisioterapia respiratoria.** La fisioterapia respiratoria es uno de los pilares básicos en el tratamiento de la enfermedad pulmonar. Sus objetivos son movilizar y drenar las secreciones, desobstruyendo las vías aéreas, con la consiguiente disminución del riesgo de infecciones y la mejoría en la función pulmonar. La fisioterapia respiratoria debe iniciarse cuando se realiza el diagnóstico de la enfermedad incluso en aquellos pacientes con una enfermedad pulmonar leve o en los que se realiza el diagnóstico a través del cribado neonatal.

**Ejercicio físico.** El ejercicio físico tiene un papel central en el manejo de los pacientes con FQ dado que aumenta la eliminación de secreciones y mejora los parámetros cardiovasculares.

**Tratamiento con broncodilatadores.** Aunque el uso de broncodilatadores es controvertido, la mayoría de los pacientes los utilizan. En la actualidad debemos recomendar su uso en pacientes con una hiperreactividad bronquial inespecífica. Otra indicación a considerar es su administración previa a la fisioterapia ya que se ha constatado un mejor aclaramiento mucociliar tras su administración.

**Solución salina hipertónica.** Debido a la deshidratación de las secreciones mucosas y a la disminución del volumen del líquido periciliar la administración de solución salina hipertónica (SSH) por vía inhalatoria a corto plazo se ha visto que mejora el aclaramiento mucociliar y la función pulmonar en los pacientes con FQ.

Cuando la administración de solución salina hipertónica (SSH) al 7% (4 ml dos veces al día) es precedida de un broncodilatador, se concluye que es una terapéutica adicional efectiva, segura y barata. Su primera dosis se debe administrar en la unidad para valorar la aparición de broncoespasmo. En la actualidad se dispone de SSH al 6% o con hialuronato de sodio al 0,1%, que mejora el sabor salado del SSH.

**DNasa.** Otra estrategia de tratamiento es reducir la viscosidad de las secreciones purulentas. La dornasa- $\alpha$  es una enzima DNasa recombinante que degrada el ADN proveniente de los neutrófilos. Se administra inhalada una vez al día e incrementa la función pulmonar, y disminuye la gravedad y la frecuencia de la tos. La dosis habitual es de 2,5 mg una vez al día con compresores y nebulizadores adecuados, antes o después de la fisioterapia.

## 5.2. Tratamiento de la inflamación

**Corticoides.** Si recordamos el círculo vicioso de inflamación-infección vemos que es necesario considerar el tratamiento antiinflamatorio. En un estudio con prednisolona oral administrada a la dosis de 2 mg/kg/día de forma prolongada, se demostró un incremento en los parámetros de la función pulmonar; sin embargo, se constató un retraso en el crecimiento, diabetes y cataratas, lo que hace imposible su uso

a dosis elevadas y de forma crónica. Se considera su utilización en exacerbaciones pulmonares con componente de broncoespasmo y en aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). Los corticoides inhalados tienen una utilidad controvertida y se recomiendan en pacientes con hiperreactividad bronquial.

**Ibuprofeno.** Es un antiinflamatorio no esteroideo que mejora la función pulmonar y reduce las exacerbaciones respiratorias. Tiene una actividad contra el neutrófilo y mediadores de la inflamación. Su administración exige un control estricto de niveles en sangre por sus efectos adversos de nefrotoxicidad o sangrado, por lo que su utilización es limitada.

**Macrólidos.** En la actualidad hay numerosos estudios publicados que demuestran que la administración de azitromicina durante periodos prolongados produce en los pacientes una mejoría en su función pulmonar (FEV<sub>1</sub> y FVC), en la calidad de vida, y una menor necesidad de ciclos de antibióticos endovenosos. Sus efectos se deben a su acción inmunomoduladora, produciendo una disminución en el influjo de neutrófilos, disminuyendo la producción de diferentes citoquinas como IL-8, y el factor de necrosis tumoral (TNF). Además, es capaz de disminuir la adherencia de bacterias como *P. aeruginosa*. La azitromicina ocasiona la pérdida de los flagelos de la *P. aeruginosa*, disminuyendo la formación del alginate que forma el biofilm que ayuda a la formación de colonias bacterianas. Se recomienda su utilización en los pacientes con FQ mayores de 6 años, especialmente los pacientes con *Pseudomonas aeruginosa*. Se deben controlar las enzimas hepáticas, la función renal y realizar una audiometría si se sospecha pérdida de la audición.

Antes de iniciar el tratamiento hay que realizar un cultivo para identificar micobacterias no tuberculosas. Se administra a días alternos vía oral a 10 mg/kg en pacientes < 40 kg o 250-500 mg en los > 40 kg.

### 5.3. Tratamiento de las infecciones respiratorias

En la fase inicial es característica la presencia de *Haemophilus influenzae* y de *Staphylococcus aureus*. Posteriormente, la casi totalidad de los pacientes presentan colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, que se asocia a una inflamación neutrofílica, desarrollo de bronquiectasias y deterioro progresivo e irreversible de la función pulmonar. Por lo tanto, la infección endobronquial crónica con *Pseudomonas aeruginosa* es la causa más importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con FQ. El tratamiento antibiótico dirigido contra *P. aeruginosa* ha sido la piedra angular para controlar la progresión de la enfermedad. En la actualidad se han identificado otros patógenos emergentes, debido en parte a la mayor supervivencia de los pacientes, la administración de antibióticos y a utilizar otros métodos de identificación de los microorganismos. La monitorización del esputo es importante para identificar el microorganismo y determinar sus sensibilidades antibióticas. Se debe realizar un cultivo en cada control y en toda exacerbación respiratoria.

***Haemophilus influenzae***. No suele producir infecciones crónicas. El tratamiento de elección es la asociación de amoxicilina con el ácido clavulánico. En casos de resistencias, el tratamiento de elección son las cefalosporinas de amplio espectro (cefotaxima o ceftriaxona) o las fluoroquinolonas.

***Streptococcus pneumoniae***. No suele producir infecciones crónicas. Como tratamiento de elección se utiliza amoxicilina o amoxicilina-ácido clavulánico (en dosis elevadas) y, en función de su sensibilidad, macrólidos (eritromicina, claritromicina o azitromicina). También pueden emplearse cefalosporinas de amplio espectro (cefotaxima, ceftriaxona e incluso cefarolina).

***Staphylococcus aureus* (SAMS) y SARM**. El SAMS sigue siendo uno de los patógenos más frecuentemente aislados en pacientes con FQ, sobre todo, en la fase inicial de la enfermedad, asociado o no a exacerbación respiratoria. El tratamiento profiláctico de antibióticos es controvertido, por el riesgo potencial del incremento de aislamientos de PA. Al igual que la PA, suele formar biofilms. Ante un cultivo positivo, hay que iniciar tratamiento con amoxicilina-clavulánico (la **Tabla 3** recoge las dosis de antibióticos). En niños mayores la cloxacilina es otra opción. La duración del tratamiento depende de los resultados de los cultivos posteriores.

La frecuencia del SAMR está aumentando y se asocia a una progresión de la enfermedad pulmonar con mayor número de exacerbaciones pulmonares y deterioro de la función pulmonar. En un primer aislamiento de MRSA debe de intentarse la erradicación, incluso con antibióticos endovenosos si con los orales no se tiene éxito. Se puede iniciar tratamiento con antibióticos orales: rifampicina en dosis de 20 mg/kg/día (máximo 600 mg/día) junto con ácido fusídico en dosis de 50 mg/kg/día o trimetoprim. En mayores de 8 años, la doxiciclina, el primer día en dosis de 4 mg/kg y el mantenimiento en dosis de 2 mg/kg, con una dosis máxima de 200 mg (100 mg/12 h). Como se-

**Tabla 3.** Antibióticos empleados en la afectación respiratoria en la fibrosis quística

Antibiótico	Dosis	Vía de administración	Frecuencia (horas)
<b>Penicilinas</b>			
Amoxicilina/ ácido clavulánico	40-80 mg/kg/día	Oral	8 h
	100 mg/kg/día	Endovenosa	8 h
Cloxacilina	50-100 mg/kg/día	Oral	6 h
	100 mg/kg/día	Endovenosa	6 h
Piperacilina/ticarcilina	300 mg/kg/día	Endovenosa	6 h
<b>Cefalosporinas</b>			
Cefuroxima	30 mg/kg/día	Oral	12 h
Ceftazidima	200 mg/kg/día	Endovenosa	8 h
Cefepime	150 mg/kg/día	Endovenosa	8 h
<b>Monobactámicos</b>			
Aztreonam	150-200 mg/kg/día	Endovenosa	6 h
	75 mg	Inhalada	8 h
<b>Carbapenémicos</b>			
Imipenen	60-100 mg/kg/día	Endovenosa	6 h
Meropenem	60-120 mg/kg/día	Endovenosa	8 h
<b>Aminoglucósidos</b>			
Amikacina	20 mg/kg/día	Endovenosa	24 h
Gentamicina	6-15 mg/kg/día	Endovenosa	12 h
Tobramicina	5-10 mg/kg/Día	Endovenosa	24 h
Tobramicina	300 mg/kg/día	Inhalada	12 h
Tobra (Podhaler/polvoseco)	112 mg	Inhalada	12 h
<b>Quinolonas</b>			
Ciprofloxacino	20-40 mg/kg/día	Oral	12 h
	20-30 mg/kg/día	Endovenosa	12 h
Levofloxacino	10 mg/kg/día, dosis máxima: 500 mg	Oral/endovenosa	24 h
<b>Glucopéptidos</b>			
Vancomicina	60 mg/kg/día	Endovenosa	6 h
Teicoplanina	20 mg /kg/día	Endovenosa	12 h (3 primeras dosis)
	6-10 mg/kg/día, dosis máxima: 400 mg	Endovenosa	24 h
<b>Otros antibacterianos</b>			
Colistimetato sódico	1-2 mega unidades	Inhalada	12 h
	50.000-75.000 UI/kg	Endovenosa	8 h
Colimicina en polvo	125 mg	Inhalada	12 h
Linezolid	20-30 mg /kg/día, dosis máxima: 1200 mg	Oral/endovenosa	12 h
Cotrimoxazol	12-20 mg/kg/día (TMP)	Oral/endovenosa	12 h

gunda línea se puede utilizar el linezolid. La vancomicina nebulizada (dosis de 200 mg diluidos en 10 ml de agua destilada/12 h) se ha usado en la colonización crónica; causa broncoespasmo con frecuencia, por lo que se recomienda la inhalación previa de salbutamol.

El estado de portador crónico de MRSA se debe intentar eliminar con tratamiento con mupirocina tópica al 2% en ambas fosas nasales cada 12 h durante 5 días y clorhexidina, solución jabonosa al 4%, una vez al día para ducha y lavado de manos.

***Pseudomonas aeruginosa* y *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente.** Primocolonización: el beneficio del tratamiento precoz del primer aislamiento de *P. aeruginosa* en el retraso de la colonización crónica está bien establecido en la actualidad. La erradicación de *P. aeruginosa* de las secreciones bronquiales de los pacientes con FQ es prácticamente imposible, pero si existe alguna posibilidad de conseguirlo es en esta fase tan inicial, porque la mayoría de las cepas son no mucoides (no producen biofilms) y son sensibles a la mayoría de los antibióticos. No hay un régimen único estandarizado del antibiótico de elección y la duración del tratamiento.

Se aconseja iniciar el tratamiento con antibióticos inhalados: 1) tobramicina cada 12 h (300 mg/5 ml) o tobramicina (300 mg/4 ml), en un ciclo de 28 días *on* y un ciclo de 28 días *off*; 2) colistimetato de sodio en dosis de 0,5-1 ml nebulizada en el sistema I-neb o 1-2 millones de unidades, en el resto de nebulizadores; 3) aztreonam en un ciclo de 28 días (Tabla 3). Se puede agregar o no ciprofloxacino vía oral repartido en dos dosis, durante 3-4 semanas, con independencia de la edad del paciente.

Debe realizarse un cultivo microbiológico en 1-2 semanas tras la finalización del primer ciclo. Si el resultado es negativo, la duración del tratamiento no está estandarizada y puede variar desde solo un ciclo de 28 días a dos ciclos más en régimen de *on/off* con tobramicina o, en el caso de colistina nebulizada, durante 3 meses de forma continua. Si el cultivo es positivo, se repetirá el ciclo terapéutico u otro diferente. Se realizará un nuevo cultivo al finalizar el segundo ciclo de tratamiento, y si sigue siendo positivo, debe considerarse colonización crónica y aplicarse el protocolo terapéutico correspondiente.

La infección intermitente se produce después de una colonización-infección inicial y se expresa por la detección de cultivos intermitentes positivos y negativos ( $\leq 50\%$  de cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* en los 12 meses previos).

La infección crónica se diagnostica cuando se detectan de manera consecutiva cultivos positivos ( $> 50\%$  de cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* en los 12 meses previos). Se asocia clínicamente a mayor expectoración purulenta persistente debido a la inflamación secundaria que se produce. También se asocia a un aumento del número de exacerbaciones, mayor deterioro de la función pulmonar, mayor daño estructural y peores sistemas de puntuación en la tomografía computarizada pulmonar.

Suelen aparecer colonias con fenotipo mucoides y diversos morfotipos con un aumento de resistencia a los antibióticos. Estas características hacen que sea difícil su erradicación. Por ello, el objetivo terapéutico en este estadio es el aclaramiento bacteriano o reducción de los recuentos de *Pseudomonas aeruginosa* y como consecuencia de la respuesta inflamatoria.

Las opciones terapéuticas son diversas e incluyen el uso de terapia antibiótica inhalada intermitente (periodos de 28 días de tratamiento y 28 de descanso) con tobramicina o con aztreonam lisina o el tratamiento continuo con colistimetato de sodio. En los pacientes que no toleran los periodos *off* por la gravedad de su enfermedad, se pueden emplear los antibióticos inhalados de manera continua, alternándolos, sin periodos de descanso entre ellos. También se dispone de un nuevo formato de tobramicina en polvo seco (112 mg de tobramicina en forma de 4 cápsulas de 28 mg, administrada dos veces al día, en periodos *on-off*) y de colistimetato sódico en polvo seco en dosis de 125 mg 2 veces al día.

Para la administración de los antimicrobianos inhalados se debe tener en cuenta la edad del paciente (colaborador/no colaborador) y el antibiótico a nebulizar. En los lactantes, tobramicina y colistina se administran con nebulizadores tipo *jet* (Pari LC Plus o similares) y compresores de alto flujo entre 4–6 l/min (CR-60, Pari Turbo Boy o similares) que tardan 20 minutos en nebulizar. En los pacientes colaboradores, se prefiere la utilización de los nebulizadores de malla vibratoria con boquilla que tardan de 2 a 5 minutos: para tobramicina el e-Flow® Rapid (Pari) y para el colistimetato sódico el I-neb® AAD (Respironics). Este último tiene la ventaja de reducir la dosis del fármaco a la mitad debido a su mejor aprovechamiento y dispone de un sistema de grabación de toda la información de la administración del fármaco que permite controlar la adherencia del paciente al tratamiento prescrito. Se debe asegurar un correcto mantenimiento, desinfección y limpieza de los sistemas de nebulización. El tratamiento intravenoso hospitalario tiene

indicaciones precisas como la exacerbación grave, la presencia de hemoptisis y la necesidad de fisioterapia intensiva o de otras terapias de soporte.

La modalidad de tratamiento intravenoso domiciliario se utiliza cada vez con mayor frecuencia, ya que se reducen notablemente los ingresos hospitalarios, con disminución del coste sanitario, y al mismo tiempo proporciona al paciente una calidad de vida superior. Es indispensable contar con una vía de acceso venoso que puede ser periférica, o en el caso de precisar tratamientos frecuentes, valorar la colocación de un acceso venoso tipo “Port-a-Cath” o catéter central por vía periférica (PICC), que ofrece ventajas para el paciente, con riesgo mínimo de sepsis y trombosis si se utiliza por personal experto.

***Burkholderia cepacia complex.*** En los últimos años, estudios moleculares y epidemiológicos han permitido conocer 17 especies diferentes (*genomovars*) de *B. cepacia*, denominándose “complejo *Burkholderia cepacia*”. Las más frecuentemente implicadas en las infecciones respiratorias en los pacientes con FQ son *B. cenocepacia* (*genomovar* III), seguida de *B. multivorans* (*genomovar* II). La afectación clínica que puede causar es variable, pudiendo llegar a producir, en algunos pacientes, el “síndrome *cepacia*” (asociado frecuentemente a *B. cenocepacia*), caracterizado por bacteriemia asociada a fiebre alta, neumonía necrotizante y rápida progresión hacia una insuficiencia respiratoria y muerte.

***B. cepacia*** es resistente intrínsecamente a múltiples antibióticos y las opciones terapéuticas son limitadas. El tratamiento debe ser agresivo desde el principio, asociando varios

antibióticos (3 o 4) en diferentes modalidades: un antibiótico nebulizado y 2 o 3 intravenosos u orales según la gravedad del paciente y previa determinación de la sensibilidad del microorganismo. Los antibióticos que pueden ser útiles inhalados son ceftazidima, meropenem y aztreonam; orales cotrimoxazol, minociclina, ciprofloxacino o vibracina; e intravenosos ceftazidima, meropenem, aztreonam, cotrimoxazol, minociclina, ciprofloxacino, cloranfenicol, piperacilina-tazobactam. Una nueva opción terapéutica prometedora es la temociclina, del grupo de penicilinas resistentes a las  $\beta$ -lactamasas de las enterobacterias.

***Stenotrophomonas maltophilia* y *Achromobacter xylosoxidans*.** La patogenicidad de *S. maltophilia* y de *A. xylosoxidans* no ha sido establecida, aunque se han descrito casos aislados de evolución clínica tórpida tras la colonización por estas bacterias, especialmente con *A. xylosoxidans*, asociada a una mayor progresión de la enfermedad pulmonar. Ambos microorganismos son resistentes a la mayoría de los antibióticos. Para el tratamiento de *S. maltophilia* el antibiótico más activo es cotrimoxazol; otras opciones terapéuticas podrían ser ticarcilina-clavulánico asociado al anterior o a minociclina.

En cuanto al tratamiento de *A. xylosoxidans*, las opciones podrían ser por vía oral el cotrimoxazol y por vía endovenosa imipenem o meropenem, piperacilina-tazobactam, minociclina o colistina nebulizada.

### Micobacterias atípicas.

Las especies más habituales son *Mycobacterium avium* complex y *Mycobacterium abscessus* complex. *M. abscessus* está asociado a ma-

yor deterioro de la función pulmonar. Su erradicación es difícil pese al complejo tratamiento. Se utiliza la amikacina nebulizada a dosis de 500 mg/1 g cada 12 h dependiendo de la edad del paciente. Se debe asociar un antibiótico oral como la claritromicina o el linezolid. En casos con afectación respiratoria se debe elegir la vía endovenosa con la utilización de la amikacina o tigeciclina.

El tratamiento de *M. avium* también es complejo, con varios antibióticos. Se recomienda la claritromicina junto a la rifampicina o etambutol. En ciertos casos también se utiliza la amikacina.

La negativización de los cultivos suele producirse antes de los 6 meses de iniciado el tratamiento. Este debe mantenerse incluso un año después de la negativización de los cultivos.

**Hongos.** En los últimos años se ha incrementado el aislamiento de hongos, tanto de levaduras como de hongos filamentosos. El uso prolongado y continuo de antibióticos nebulizados puede ser una de las causas más importantes de este aumento. Su papel patógeno es muy discutido, aunque la *Candida albicans* se relaciona con disminución de la función respiratoria y mayor número de exacerbaciones. Se recomienda el fluconazol, aunque su tratamiento es controvertido. *A. fumigatus* suele ser la especie más frecuente y es bastante habitual en adultos. Su implicación en la ABPA está bien establecida y se trata en el apartado de complicaciones. Se debe considerar su tratamiento si persiste durante un periodo de 6 meses, o se observa un deterioro de la función pulmonar, presencia de exacerbaciones, aislamiento en cultivo puro y ausencia de respuesta al tratamiento con antibacterianos. Se han

utilizado diferentes azoles (itraconazol, voriconazol o posaconazol).

El aislamiento de *Scedosporium prolificans* y *Scedosporium apiospermum* se ha incrementado en los últimos años, aunque no siempre se ha podido establecer una relación directa con el deterioro de la función pulmonar. Presenta un perfil amplio de resistencia a los antifúngicos disponibles. Se ha empleado en combinación voriconazol por vía intravenosa, oral y en aerosoles y terbinafina por vía oral.

#### 5.4. Tratamiento de las exacerbaciones pulmonares

Si el paciente presenta una exacerbación pulmonar, el régimen del tratamiento antibiótico puede ser vía oral, pero si la exacerbación es moderada o grave, se utilizará la vía endovenosa, normalmente un ciclo con dos antimicrobianos por vía endovenosa a dosis altas durante 14-21 días según el microorganismo aislado y la respuesta clínica. Se recomienda utilizar un  $\beta$ -lactámico (ceftazidima, si hay *P. aeruginosa* aislada o cefepima o piperacilina-tazobactam si hay *P. aeruginosa* y *S. aureus*) y un aminoglucósido (tobramicina o amikacina, según el antibiótico que se vaya a utilizar por vía inhalada). Se puede asociar tratamiento inhalado durante o al finalizar el tratamiento endovenoso. Los aminoglucósidos se administran en dosis única diaria con el objeto de mantener efectos terapéuticos y minimizar los efectos secundarios. Se deben monitorizar los niveles en sangre de los aminoglucósidos después de la segunda dosis, además de la función renal.

En caso de aislamiento de *P. aeruginosa* multi-resistente, se deben emplear los antimicro-

bianos para los que demuestre sensibilidad en las pruebas de laboratorio. Si se identifica un SARM, las opciones son: vancomicina, teicoplanina o linezolid (Tabla 3).

#### 5.5. Medidas preventivas

Los pacientes se deben controlar en días especiales y aplicar medidas de segregación durante su asistencia a las unidades de FQ o estancias hospitalarias.

Mención especial para *Burkholderia*, ya que su principal forma de adquisición es la transmisión entre los pacientes, por lo que una política de segregación estricta de los pacientes colonizados con este microorganismo está ampliamente justificada. Los pacientes deben ser controlados fuera de la Unidad de FQ.

En las visitas de todo paciente se debe lavar las manos y desinfectarse o usar guantes desechables. Antes y después de las visitas de cada paciente, desinfectar los estetoscopios, pulsioxímetro, etc., utilizar boquillas y filtros desechables al realizar las espirometrías. Se deben ventilar las habitaciones donde el paciente es visto o donde se realicen la espirometría y los cultivos.

En el ingreso hospitalario se debe disponer de habitaciones individuales.

#### 5.6. Trasplante pulmonar

Si a pesar de todos los tratamientos, la enfermedad progresa a una insuficiencia respiratoria irreversible, el trasplante bipulmonar es la única alternativa. El trasplante bipulmonar o cardiopulmonar ha sido utilizado de forma satisfactoria en pacientes con FQ y estadio termi-

nal de enfermedad pulmonar. Las indicaciones básicas de trasplante incluyen un compromiso grave de la función respiratoria cuyo principal indicador es el FEV<sub>1</sub> por debajo del 30% del teórico, una calidad de vida gravemente afectada y que, fundamentalmente, el paciente tenga una actitud positiva frente al trasplante. Entre las contraindicaciones relativas se pueden nombrar la infección activa por micobacterias o *Aspergillus*, la desnutrición grave, la afectación multiorgánica grave y la dependencia de dosis muy altas de corticoides.

Las complicaciones se relacionan con el trasplante pulmonar *per se* y las propias de la FQ. Dentro de las primeras se incluyen las infecciones (tanto bacterianas, virales, fúngicas), el rechazo agudo, la bronquiolitis obliterante y las enfermedades linfoproliferativas. La mala absorción de inmunosupresores, problemas de malnutrición, infecciones de las vías aéreas superiores, diabetes *mellitus*, pérdida de sales, obstrucciones intestinales y problemas hepáticos se agregan a las anteriores.

### 5.7. Terapias específicas de mutación

El objetivo es restaurar la función del *CFTR*, normalizar el líquido superficial de las vías respiratorias y ayudar a restablecer el aclaramiento mucociliar, que luego tendría un impacto beneficioso en la infección y la inflamación que caracteriza a la enfermedad pulmonar en estos pacientes.

Las mutaciones pertenecientes a una misma clase funcional pueden corregirse potencialmente mediante la misma estrategia de restauración. Este enfoque es la denominada terapia “específica de mutación”. Las moléculas dirigidas a corregir las mutaciones clase I, II y

VI se denominan “correctoras” del *CFTR* y las dirigidas a lograr que la proteína mejore su función (clase III, IV y V) se denominan “potenciadoras”.

El ivacaftor es el primer fármaco potenciador que ha demostrado por primera vez en varios ensayos clínicos una reducción importante de los niveles del ion cloruro en el sudor (-59,5 mmol/l). Además, se demuestra su eficacia en un aumento significativo del FEV<sub>1</sub> (más del 10%), una reducción de 55% de riesgo de las exacerbaciones pulmonares, mejoría de la puntuación de CFQ-R y una ganancia de peso importante. Marca un hito en el tratamiento de la FQ. Se han reportado como efectos adversos dolor de cabeza, congestión nasal, infección del tracto respiratorio superior, erupción y mareos en grado leve. Se observaron pocos efectos adversos graves como disnea (presente en las primeras horas tras la administración de la medicación) por lo que se aconseja su primera toma en la unidad.

El ivacaftor con nombre comercial Kalydeco® fue aprobado en España para la mutación Gly551Asp (*G551D*) y para el resto de mutaciones de clase III. Su indicación es un comprimido de 150 mg cada 12 h, 30 minutos después de una comida con grasa para su correcta absorción. Se deben controlar las enzimas hepáticas.

La combinación de lumacaftor (corrector) con ivacaftor (potenciador) ha demostrado tener eficacia en los pacientes con clase II, Phe508del (*F508del*), en la función pulmonar, pero de menor grado comparado con el ivacaftor, aunque es comparable a las mejoras demostradas con otras intervenciones en la FQ. Es eficaz en disminuir las exacerbaciones res-

piratorias y tienen una ganancia de peso con un perfil bueno de seguridad. La combinación con el nombre de Orkambi® fue aprobada en Europa, pero aún no está disponible en España.

## 6. COMPLICACIONES

### 6.1. Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)

La ABPA es una enfermedad inmune en la que participan reacciones tipo I y III según clasificación de Gell y Coombs frente a diversas especies de *Aspergillus*. Aparece con frecuencia en pacientes con FQ (6-25%). Actualmente se sugiere que la inmunidad celular tiene un papel importante en la patogénesis de esta enfermedad.

La sintomatología habitual en pacientes con FQ es similar a la de una exacerbación respiratoria acompañada o no de sibilancias. Existen diferentes posibilidades en cuanto a la respuesta a la adquisición de *Aspergillus fumigatus* (AF): paciente portador o no del germen en el esputo sin presentar sensibilización; paciente sensibilizado aunque sin clínica o radiología compatibles o deterioro de la función pulmonar relacionado, y, por último, paciente con ABPA.

El diagnóstico de ABPA es sencillo si el paciente cumple los criterios diagnósticos clásicos (Rosenberg 1977): deterioro clínico agudo o subagudo no atribuible a otra causa; IgE sérica total > 1000 UI/ml sin corticoterapia sistémica previa; reactividad cutánea inmediata a AF/*prick test* > 3 mm de diámetro sin antihistámicos previos o IgE sérica específica a AF posi-

tiva; precipitinas o IgG sérica específica a AF positivas; y anomalías en pruebas de imagen que no desaparecen o no mejoran con antibióticos y fisioterapia. Hay otro grupo de enfermos con criterios menos claros en los que la sospecha diagnóstica existe y es necesario presentar unos criterios diagnósticos mínimos como IgE sérica total > 500 UI/ml sin corticoterapia sistémica previa; reactividad cutánea inmediata positiva a AF o IgE sérica específica a AF positiva más otro criterio de los siguientes: precipitinas o IgG sérica específica a AF positiva o anomalías en pruebas de imagen, sin los cuales el diagnóstico no sería acertado. Hay que tener en cuenta que los criterios diagnósticos no están siempre presentes al mismo tiempo en pacientes FQ con ABPA clásica. Existe un claro incremento de prevalencia de sensibilización a AF en pacientes con FQ con o sin ABPA.

En lo que hace referencia al seguimiento, en el grupo de pacientes con datos no sugestivos de ABPA, aunque con datos serológicos positivos, se efectúa control semestral de la IgE sérica total y seguimiento clínico-funcional estricto, y en el grupo que cumple criterios diagnósticos de ABPA se hace control clínico, de función pulmonar, esputo, eosinofilia e IgE sérica total al mes de tratamiento y un mes después del tratamiento si la evolución es favorable. En fase de remisión, es importante realizar IgE sérica total cada 6 meses durante 2 años y además IgE específica a AF en todas las reaguizaciones.

El tratamiento consiste en la utilización de corticoides sistémicos y antifúngicos.

Existen diferentes protocolos. Se puede utilizar prednisona oral o equivalente a la dosis de

1-2 mg/kg peso/día, con un máximo de 60 mg/día por las mañanas, después del desayuno, durante 1-4 semanas según respuesta clínica, analítica y funcional. Posteriormente, si la evolución es favorable, se administrará la misma dosis a días alternos durante 1-4 semanas más, y luego se disminuirá progresivamente la dosis teniendo en cuenta para ello: sintomatología del enfermo, valores de la IgE sérica total, radiografía de tórax y espirometría, con el objetivo final de la total supresión de los corticoides en un plazo aproximado de 3-4 meses. Pueden utilizarse también pulsos intravenosos de metilprednisolona. Se utilizará gastroprotección con omeprazol.

En cuanto a los antifúngicos, la primera opción es itraconazol vía oral en dosis de 5 mg/kg/día en una dosis (si la dosis es > 200 mg/día entonces repartir en 2 dosis, con un máximo de 400 mg/día). Como alternativa se puede usar voriconazol, aunque por sus efectos adversos también se puede utilizar el posaconazol. Se mantendrá el tratamiento con antifúngicos durante unos 3-6 meses, según la evolución.

Existen otras opciones terapéuticas alternativas, como los anticuerpos anti-IgE recombinantes (omalizumab), que pueden tener un papel potencial como terapia adyuvante para los enfermos corticodependientes, y la anfotericina B nebulizada.

## 6.2. Hemoptisis

La hemoptisis suele ser un signo de exacerbación respiratoria y, en ocasiones, puede relacionarse con el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el déficit de vitamina K o la administración de fármacos en aerosol. La hemoptisis masiva aparece en 0,2%

de niños y en 1,7% de pacientes mayores de 18 años. Se define como la presencia de un sangrado mayor de 240 ml en 24 horas, o episodios recurrentes de hemoptisis moderada (tres o más emisiones de sangre de 100 ml por día en una semana) o un sangrado recurrente que pone en peligro la vida del paciente.

Se recomienda reposo y antibióticos endovenosos. Se puede posponer la fisioterapia y administrar un antitusígeno del tipo de la codeína, así como interrumpir la terapia inhalada, sobre todo DNasa y SSH. La embolización arterial de las arterias bronquiales sospechosas será el siguiente paso a seguir, siendo recomendable la realización de una angio-TC previa para localizar arterias bronquiales aberrantes o anómalas, principalmente en enfermos con hemoptisis masiva, clínicamente inestables o con sintomatología recurrente. En algunos casos es preciso realizar lobectomía.

## 6.3. Neumotórax

Es raro en niños, y aparece en el 3,4% de pacientes mayores (edad media de presentación 21 años) con enfermedad pulmonar avanzada, habiéndose observado que incrementa la mortalidad. Es secundario a la obstrucción de la vía aérea por aumento de secreciones e inflamación con atrapamiento aéreo e hiperpresión, así como a bullas subpleurales. Con mucha frecuencia suele recurrir (50-90% ipsilateral; 46% contralateral).

El tratamiento es, en principio, conservador, sobre todo en neumotórax leves, valorando la evolución, aunque lo habitual es que se requiera la colocación de tubo de drenaje torácico. Un tercio de los casos no se resuelve con el drenaje y precisa videotoroscopia, efectuando una pleurodesis quirúrgica por láser de

Nd:YAG o CO<sub>2</sub>. No se recomiendan técnicas de fisioterapia respiratoria como el *clapping* o presión positiva.

#### 6.4. Atelectasia

La atelectasia lobar ocurre en el 4-11% de los pacientes, con localización más frecuente en los lóbulos superiores. Puede suceder en el contexto de una exacerbación respiratoria con aumento de la secreción y posibilidad de obstrucción bronquial, o en el curso de una ABPA; aunque también puede ser asintomática y presentarse como hallazgo casual en un control radiológico rutinario. El tratamiento consiste en fisioterapia respiratoria dirigida, antibióticos y broncodilatadores/corticoides inhalados; a veces se usan nebulizaciones con suero salino hipertónico o, en casos de persistencia, instilación endobronquial de DNasa mediante fibrobroncoscopia. Si no se resuelve con estas actuaciones, se considerará la lobectomía en casos de sintomatología persistente o agravamiento.

#### 6.5. Insuficiencia respiratoria

Es rara la presentación de fracaso respiratorio agudo en el enfermo con afectación pulmonar leve-moderada y puede ocurrir en el contexto de una exacerbación respiratoria o una complicación como atelectasia masiva o neumotórax con contenido aéreo importante. El tratamiento dependerá de la causa inicial del deterioro; antibióticos, broncodilatadores y antiinflamatorios si exacerbación infecciosa, terapia específica de neumotórax, atelectasia o hemoptisis, y oxígeno y apoyo ventilatorio en caso necesario.

En el caso de enfermos con patología avanzada puede desarrollarse una insuficiencia

respiratoria crónica con hipoxemia e hipercapnia que precisará, en una última instancia, la realización de un trasplante pulmonar o cardiopulmonar. Previamente pueden necesitar oxígeno suplementario y soporte ventilatorio. La ventilación no invasiva permite cierto descanso de la musculatura respiratoria por aumento del volumen corriente, mejorando la disnea y la tolerancia al esfuerzo. El apoyo ventilatorio estará indicado en los enfermos con exacerbaciones agudas hipercápnicas, como soporte de la fisioterapia respiratoria, en la insuficiencia respiratoria aguda potencialmente reversible, y en aquellos enfermos en lista de espera de trasplante pulmonar con un importante deterioro respiratorio.

#### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bambieri C, Claustres M, de Boeck K, Derichs N, Dodge J, Girodon E, *et al.* Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *J Cyst Fibros.* 2011;10:S86-S102.
- Cantón R, Máiz L, Escribano A, Oliveira C, Oliver A, Asensio O, *et al.* Consenso español para la prevención y el tratamiento de la infección bronquial por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol.* 2015;51(3):140-50.
- Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, *et al.* European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros.* 2009;8:153-73.
- Conway S, Balfour-Lynn IM, de Rijcke K, Drevinek P, Foweraker J, Havermans T, *et al.* European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros.* 2014;13:S23-S42.

- De Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt P, Gilmartin G, *et al.* Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D-gating mutation. *J Cyst Fibros.* 2014;13:674-80.
- Döring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS, Consensus Study Group. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J Cyst Fibros.* 2012;11:461-79.
- Farrell P, White T, Howenstine M, Munck A, Parad R, Rosenfeld M, *et al.* Diagnosis cystic fibrosis in screened population. *J Pediatr.* 2017;181S:533-44.
- Flume PA, Mogayzel Jr, Robinson K, Rosenblatt R, Quittell L, Marshall B, *et al.* Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:298-306.
- Flume PA. Pulmonary complications of cystic fibrosis. *Respir Care.* 2009;54:618-27.
- Gartner S, Cobos N. Cribado neonatal. En: Salcedo A, Gartner S, Girón R, García Novo MD (eds.). *Tratado de fibrosis quística.* Madrid: Justim; 2012. p. 125-38.
- Máiz L, Baranda F, Coll R, Prados C, Vendrell M, Escríbano A, *et al.* Normativa del diagnóstico y el tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística. *Arch Bronconeumol.* 2001;37:316-24.
- Mogayzel PJ, Naureckas E, Robinson K, Mueller G, Hadjiliades D, Hoag J, *et al.* Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:680-9.
- Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Waltrous M. Development and validation of the Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality of life measure for cystic fibrosis. *Chest.* 2005;128:2347-54.
- Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, *et al.* A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med.* 2011;365:1663-72.
- Salcedo A, Navarro M. Manifestaciones clínicas. En: Salcedo A, Gartner S, Girón R, García Novo MD (eds.). *Tratado de fibrosis quística.* Madrid: Justim; 2012. p. 149-58.
- Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care best practice guidelines. *J Cyst Fibros.* 2014;13:S23-S42.
- Sommerburg O, Krulisova V, Hammermann J, Lindner M, Stahl M, Muckenthaler M, *et al.* Comparison of different IRT-PAP protocols to screen newborns for cystic fibrosis in three central European populations. *J Cyst Fibros.* 2014;13(1):15-23.
- Stenbit AE, Flume PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2011; 17:442-7.
- Thia L, Balfour Lynn I. Diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2009;10:37-42.

